FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1938 No 36

Thèse présentée pour le Doctorat en médecine

PAR

LEVY ANDRÉE HERMINE

née à Haguenau, le 28 juillet 1912

Anc. externe des Hôpitaux de Strasbourg

Contribution à l'étude de la Diphtérie chez des enfants vaccinés par l'Anatoxine de Ramon

Président : M. ROHMER, PROFESSEUR

IMPRIMERIE MÜH - LE ROUX

45, Rue du Fossé-des-Treize, Strasbourg

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1938 No 36

Thèse présentée pour le Doctorat en médecine

PAR

LEVY ANDRÉE HERMINE

née à Haguenau, le 28 juillet 1912

Anc. externe des Hôpitaux de Strasbourg

Contribution à l'étude de la Diphtérie chez des enfants vaccinés par l'Anatoxine de Ramon

Président : M. ROHMER, PROFESSEUR

IMPRIMERIE MÜH - LE ROUX

45, Rue du Fossé-des-Treize, Strasbourg

1938

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Serment d'Hippocrate.

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A LA MÉMOIRE DE MA GRAND'MÈRE

A MES PARENTS

A MES CAMARADES

A mon Maître et Président de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROHMER
directeur de la Clinique Infantile

En témoignage de ma profonde reconnaissance pour le précieux enseignement qu'il m'a prodigué.

A MES JUGES

A MES MAITRES D'EXTERNAT

Qu'ils trouvent ici l'expression de toute ma gratitude.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE STRASBOURG

A la mémoire de mes Maîtres

A. BORREL

professeur de Bactériologie et d'Hygiène

G. FONTÈS

professeur d'Hydrologie thérapeutique
et de Climatalogie

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. FORSTER ✲ ✪ I.
Assesseur	SCHAEFFER ✲ ✪ I.

Professeurs :

Embryologie	MM. ANCEL ✲ ✪ I.
Anatomie	FORSTER ✲ ✪ I.
Histologie	BOUIN O. ✲ ✪ I.
Physiologie	SCHAEFFER ✲ ✪ I.
Physique biologique	VLES ✲ ✪ I.
Chimie biologique	NICLOUX O. ✲ ✪ I.
Anatomie pathologique	MASSON ✲ ✪ I.
Pharmacologie, Médecine expérimentale	SCHWARTZ ✪ I.
Hygiène, Bactériologie	OBERLING ✲ ✪ A.
Médecine légale	SIMONIN ✲ ✪ A.
Clinique médicale	MERKLEN ✲ ✪ I. AMBARD ✲ ✪ I.
Clinique chirurgicale	LERICHE O. ✲ ✪ I. STOLZ ✲ ✪ I.
Clinique ophtalmologique	REDSLOB ✲ ✪ I.
Clinique dermatologique	PAUTRIER O. ✲ ✪ I.
Clinique psychiatrique	PFERSDORFF ✲ ✪ I.
Clinique neurologique	BARRE ✲ ✪ I.
Clinique gynécologique et accouchements	REEB ✪ I.
Clinique infantile	ROHMER ✲ ✪ I.
Clinique oto-rhino-laryngologique . .	CANUYT ✲ ✪ I.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	VAUCHER ✲ ✪ I.

Professeurs sans chaire :

MM. ARON Max ✲ ✪ I.
BELLOCQ ✪ I.
M. GÉRY ✪ I.

Chargés de cours et Agrégés :

MM. BENOIT ✪ A.
FONTAINE ✪ A.
GELMA ✲ ✪ I.
GUNSETT O. ✲ ✪ I.
HANNS O. ✲ ✪ I.
HUMBERT ✲ ✪ A.
KAYSER ✪ A.
KELLER ✪ I.
KREIS ✪ A.
LE GUYON
REISS
THIVOLLE ✪ A.
WAITZ
WEISS A. ✲ ✪ A.
WOLF ✲ ✪ A.

Agrégé libre : M. SIMON ✲ ✪ A.

Directeur de la Clinique dentaire : M. ROMEY O. ✲ ✪ A.

Chargé d'un cours complémentaire :

MM. MEYER M. ✪ A.
RŒDERER ✪ I.

Professeurs honoraires :

MM. CHAVIGNY C. ✲
WEILL ✪ ✲

AVANT-PROPOS.

L'abondance des publications portant sur la diphtérie des vaccinés, *la diversité des observations, l'enthousiasme du plus grand nombre, le scepticisme de quelques-uns, nous a incitée à étudier les cas de diphtérie chez des enfants vaccinés qui ont été admis au pavillon de la Clinique Infantile de Strasbourg, de janvier 1927 au mois de juin 1938.*

En entreprenant le présent travail nous n'avons nullement l'intention de jeter un discrédit sur la vaccination antidiphtérique dont les bons résultats confirment l'opinion émise par Chr. Zœller : « Désormais, la diphtérie n'est pas seulement une maladie curable ; il devient aujourd'hui possible de la prévenir. Ces paroles ne sont pas seulement lourdes de promesses, elles sont riches de réalités autant que d'espoirs, et, en définitive, nous pensons qu'elles reculent les frontières de la maladie et de la mort. »

Notre Maître, le Professeur P. Rohmer, *un des premiers artisans de la vaccination antidiphtérique, est un partisan convaincu de la grande utilité ainsi que de la nécessité de l'introduction générale de ce moyen prophylactique.*

Mais il n'y a pas de procédé d'immunisation infaillible ; — comme pour toute réaction biologique, des échecs surviennent parfois. —

Après un aperçu sommaire de la vaccination antidiphtérique, nous passerons rapidement en revue les principaux résultats signalés dans la littérature médicale, tout en soulignant les cas de diphtérie chez des enfants vaccinés. Puis, nous exposerons les cas admis en traitement à la Clinique Infantile de Strasbourg et nous indiquerons les méthodes de contrôle de la vaccination. Enfin, après avoir étudié les causes, encore en partie hypothétiques, qui ont été invoquées pour expliquer « l'état d'hyperréceptivité » de certains sujets, nous dégagerons les conclusions pratiques qui s'imposent.

Chapitre 1.

HISTORIQUE SOMMAIRE DE LA VACCINATION ANTIDIPHTÉRIQUE

Nous nous contenterons de fixer les points essentiels de cette question si importante.

L'année 1884 marque le début d'une période bactériologique qui permit, en dix ans, de réaliser une immunisation passive. — Alors que *Klebs* découvre le bacille diphtérique dans les fausses-membranes, *Lœffler* le cultive, mais ne peut démontrer sa spécificité.

En 1887 *Roux* et *Yersin* mettent en évidence la toxine spécifique et peuvent avec elle reproduire expérimentalement des paralysies typiques.

Behring et *Kitasato* (1890), en découvrant l'antitoxine, révèlent les propriétés curatives du sérum des animaux immunisés contre la diphtérie et la possibilité de l'application de ce traitement à l'homme.

Au Congrès de Budapest (1894) *Roux*, se fondant sur 300 observations, établit la valeur thérapeutique de son sérum antitoxique qui agit efficacement et spécifiquement contre la diphtérie. En collaboration avec *Martin* et *Chaillon*, il avait injecté à des enfants atteints de cette maladie, du sérum prélevé sur des chevaux préparés. Par l'emploi de ce sérum la mortalité globale de 35 % tombe à 16 %.

Mais l'immunisation passive ainsi conférée n'est que passagère et 15 à 20 % des sujets sont réfractaires. En

effet, « provenant du cheval et constituant un *corps albuminoïde hétérologue*, l'antitoxine du sérum antidiphtérique est rapidement désagrégée dans l'organisme humain et disparaît au bout de trois semaines au plus tard, quelle qu'ait été la quantité injectée. » *(Rohmer.)*

Le sérum est donc insuffisant au point de vue prophylactique et les recherches s'orientent vers la création d'une immunisation active chez l'homme car « *l'antitoxine homologue* qui est produite par l'organisme lui-même s'y maintient beaucoup plus longtemps et n'est éliminée que par les voies d'excrétion naturelles, telles que le lait, l'urine, etc... » (Rohmer). « Pour arriver à une immunisation active contre la diphtérie, on devra donc chercher à provoquer la production d'une *antitoxine homologue* dans l'organisme lui-même. » (Rohmer.) Or, en se servant de toxine pure on risque de provoquer des nécroses ; d'autre part, l'addition de certaines substances telles que le lugol ou l'iode trichloruré atténuent la toxicité, mais détruisent le pouvoir antigène.

Un autre procédé consiste à utiliser un mélange toxine-antitoxine. En 1892, *Behring* et *Wernicke* constatent que l'addition d'antitoxine au bouillon de culture diphtérique n'empêche pas la formation d'antitoxine chez l'animal inoculé.

Babès, en 1895, recommande d'immuniser les chevaux au moyen d'un mélange toxine- antitoxine.

Théobald Smith, en 1903, et *Park*, en 1905, montrent qu'on peut réduire la toxicité du produit injecté aux chevaux fournisseurs de sérum par l'addition d'antitoxine à la toxine, et cela sans affaiblir l'effet immunisant.

Südmersen et *A. T. Glenny* (1911) montrent que le mélange toxine-antitoxine provoque une immunité supérieure chez le cobaye à celle déterminée par la toxine seule, à petite dose.

En 1913, au Congrès de Wiesbaden, BEHRING annonce la très importante découverte de son vaccin anti-

diphtérique (mélange hypo-neutralisé toxine-antitoxine), qui permet de réaliser la première immunisation active chez l'homme. Ce vaccin a été éprouvé en clinique par une série d'auteurs, notamment par *Bauer*, *Hagemann*, *Hahn*, *Hornemann*, *Kissling*, *Kleinschmidt*, *Matthes*, *Rohmer*, *Schattenfroh*, *Schreiber*, *Viereck* et *Zangemeister*.

Ces travaux ont été repris pendant la guerre en Amérique où *Park*, *Zingher* et *Serota* (1915) emploient un mélange toxine-antitoxine très légèrement hypo-neutralisé. En Hollande, *Gorter* et *Ten Bokkel* et *Alderhoff* préfèrent la méthode de Behring ; en Belgique, on donne la préférence à la méthode américaine ; en Argentine, *Bachmann*, *La Barrera* emploient un mélange légèrement hypertoxique ; en France, *Rohmer* utilise la méthode de Behring. Redoutant la toxicité des mélanges hypo-neutralisés, *J. Blum* et *Bieber* ont préconisé des mélanges juxta-neutralisés, c'est-à-dire neutres, dans lesquels les quantités de toxine et d'antitoxine sont strictement égales. D'autres auteurs ont proposé des mélanges légèrement surneutralisés ou hyperneutralisés. *(Lœwenstein* et *Busson*, *J. Renault* et *P.-P. Lévy.)*

Sans vouloir entrer dans le détail des résultats obtenus, disons que ces méthodes ne présentent plus qu'un intérêt historique, car à la suite de multiples inconvénients révélés par la pratique, elles ont dû être abandonnées. (Complexité de la préparation des mélanges T-A ; manque de stabilité, la dissociation du complexe toxine-antitoxine pouvant devenir dangereuse, sauf dans le cas de mélanges hyperneutralisés ; pourcentage insuffisant de vaccinés — 80 % — ; l'immunité ne s'établit qu'après 4 à 6 mois ; de plus, il existe dans ces mélanges des protéines d'origine équine, en proportion minime, il est vrai, mais elles peuvent sensibiliser les sujets vaccinés et les préparer à des accidents en cas d'injections ultérieures de sérum équin.)

En 1923, RAMON fait connaître l'ANATOXINE DIPHTÉRIQUE. Son emploi rallie actuellement la majorité des suffrages pour la vaccination antidiphtérique.

ANATOXINE DIPHTÉRIQUE.

Dans la toxine diphtérique résident deux pouvoirs : un *pouvoir toxique* et un *pouvoir antigène* car, sous l'influence de petites doses de toxine diphtérique, il se forme dans l'organisme une substance antagoniste de cette toxine et capable de neutraliser ses effets : l'antitoxine. Or, l'immunité antidiphtérique est fonction de l'antitoxine spécifique.

Il s'agissait d'anéantir ce pouvoir toxinique de la toxine tout en conservant intégralement le pouvoir antigène.

Il a été prouvé que les agents physiques et chimiques, en atténuant le pouvoir toxique, diminuent en même temps le pouvoir antigène, immunisant. Avant la découverte de *Ramon*, on n'avait réussi, par aucune des nombreuses méthodes employées, à supprimer le pouvoir toxique tout en conservant le pouvoir antitoxique. C'est *Ramon* qui précise l'action des agents physiques et chimiques sur le pouvoir antigène des toxines, grâce au dosage du pouvoir antitoxique des toxines atténuées par la « méthode de floculation », point capital de ses recherches.

En étudiant l'action de la toxine sur l'antitoxine diphtérique afin de trouver un meilleur procédé de titrage des sérums, *Ramon* observe le phénomène de la floculation dans les mélanges « toxine-antitoxine mutuellement saturés ». Il montre que le pouvoir antigène d'une toxine va de pair avec le pouvoir floculant et cela indépendamment de son pouvoir toxique. « Dans ces conditions, dit-il, une toxine qui aura sous des influences diverses perdu en partie ou même en totalité son pouvoir nocif, qui aura gardé sa valeur floculante vis-à-vis de l'antitoxine, devra avoir aussi conservé ses propriétés immunisantes. »

L'un des procédés les plus pratiques à l'heure actuelle pour transformer la toxine diphtérique en anatoxine est celui qui met en jeu l'action combinée du formol et de la chaleur ménagée, prolongée. Mais quel que soit le procédé de préparation, « tout dérivé de la toxine diphtérique qui

possède la valeur floculante de la toxine d'où il est issu, qui se montre d'une parfaite innocuité vis-à-vis de l'animal d'expérience et qui enfin est capable d'engendrer et l'immunité et la production d'antitoxine spécifique, est une anatoxine. » *(Ramon.)*

Si l'on injecte au cobaye quelques cc. de toxine formolée traitée selon la méthode de Ramon, on constate que l'animal ne présente aucun signe d'intoxication diphtérique alors que 1/700 cc. de cette même toxine *non* formolée suffit pour le tuer en quelques heures. — Si l'on inocule à plusieurs cobayes ce dérivé anatoxique et si l'on éprouve ces animaux après trois ou quatre semaines avec des doses plusieurs fois mortelles de toxine diphtérique, on constate qu'ils supportent ces injections sans aucun trouble et demeurent indemnes. Ils ont été immunisés contre la toxine diphtérique par l'anatoxine.

D'autre part, si l'on fait des injections d'anatoxine à des chevaux neufs, on constate après quelques jours la présence d'antitoxine diphtérique dans leur sérum. L'anatoxine a donc conservé le pouvoir antigène de la toxine originelle.

L'anatoxine possède donc *deux propriétés fondamentales :*

— *l'innocuité* et «*une valeur antigène intrinsèque* (titrée par la méthode de floculation) traduisant son pouvoir immunisant en unités antigéniques.

Par suite du parallélisme qui existe entre l'intensité du pouvoir immunisant ou antigénique de l'anatoxine et son pouvoir floculant, *Ramon* adopte comme unité de mesure : la valeur antigène intrinsèque d'une anatoxine, exprimée en fonction de l'unité anatoxique, correspond à la quantité d'unités antitoxiques capables de faire apparaître la floculation initiale de 1 cc. d'anatoxine.

Ainsi, s'il faut par exemple 10 unités antitoxiques pour faire floculer 1 cc. d'anatoxine, on dira que cette dernière titre 10 unités anatoxiques.

L'anatoxine possède encore d'autres qualités :

— la stabilité, tant du pouvoir antigène que de son innocuité ;

— la résistance à la chaleur (jusqu'à 65^0—70^0 sans rien perdre de ses qualités) ;

— de plus, elle est exempte de matières protéiques d'origine sérique.

L'ensemble de ces caractères font de l'anatoxine diphtérique un produit parfaitement défini.

De la couverte à la généralisation de l'anatoxine de Ramon il n'y avait qu'un pas. — Très rapidement la méthode s'est propagée en France et à l'étranger.

Chapitre 2.

L'ESSOR DE LA VACCINATION ANATOXIQUE. — RÉSULTATS. —

Dès lors des essais de vaccination étaient entrepris, à la fois chez l'enfant et chez l'adulte,

Les premiers résultats d'ensemble ont été communiqués en mai 1924 par *Darré*, *Roubinovitch*, *Loiseau* et *Laffaille* et par *Chr. Zoeller. J. Roubinovitch*, *G. Loiseau* et *A. Lafaille* obtiennent 37% d'immunisations après une injection ; 81% après deux injections ; 98% d'immunisations après trois injections (0,5 cc., 1 cc. à trois semaines d'intervalle).

Chr. Zoeller a 100% de succès après trois injections. « Les vingt sujets qui avaient subi les trois inoculations successives étaient tous vaccinés avec succès. La réaction de Schick —, positive et même fortement positive pour certains d'entre eux, était devenue négative dans un délai de six semaines. »

La méthode, passée rapidement en France dans la pratique courante, s'est implantée progressivement à l'étranger.

En mai 1925, *Zingher* confirmait aux Etats-Unis les résultats déjà acquis en France. Collaborateur de *Park* qui a introduit l'emploi des mélanges « toxine-antitoxine » pour la prophylaxie antidiphtérique, *Zingher* concluait de ses essais que « l'Anatoxine est la préparation idéale pour obtenir l'immunisation contre la diphtérie ». La vaccination anatoxique fut mise en œuvre dans la majorité des pays

étrangers. La Conférence d'experts réunie en juin 1931 à Londres, sous les auspices du Comité d'Hygiène de la S. D. N., présidé par le Professeur Madsen, a reconnu l'innocuité et l'efficacité de la vaccination au moyen de l'anatoxine diphtérique et l'a recommandée.

Voici des résultats détaillés obtenus en France :

P. Lereboullet et *Joannon* obtiennent 100% de succès avec 3 piqûres en 2 mois.

En 1926, *P. Lereboullet*, *Boulanger-Pilet* et *Gournay* notent 95% d'immunisations après 2 piqûres, 100% d'immunisations après 3 piqûres.

En 1928, *Martin*, *Loiseau* et *Laffaille* rapportent 97% d'immunisés après 3 injections.
Zoeller et *Vaillant* ont 99% d'immunisés.

Dès 1929, *Lereboullet* et *Gournay* montraient la diminution des cas de diphtérie chez les 17.000 enfants qu'ils avaient vacciné à Paris : 5 cas seulement chez des enfants régulièrement vaccinés à 3 injections, 25 chez ceux qui n'ont subi qu'une vaccination incomplète.

Rappelons les résultats obtenus par *L. Martin*, *A. Laffaille* et *G. Loiseau* à l'École primaire départementale de Vitry comprenant 900 élèves et où sévissait la diphtérie avant la vaccination. Aucun cas d'angine diphtérique n'a été observé chez les sujets vaccinés, malgré l'existence de nombreux cas dans la population de Vitry.

M. et *G. Mozer* font part de leurs résultats obtenus à l'Hôpital maritime de Berck. Avant le début de la vaccination, il y eut dans cet établissement, durant les années 1924-1925 : 105 cas de diphtérie avec 8 décès. Après une période d'organisation la vaccination peut être considérée comme méthodiquement pratiquée à partir de 1928. Durant les années 1928-1929 il n'y eut que 5 cas de diphtérie parmi les 1000 enfants régulièrement vaccinés, malgré la présence et l'apport incessant d'éléments de contagion. Ces cas ont du reste guéri sans complications. *M. et G. Mozer* notent :

« La vaccination par l'anatoxine diphtérique, commencée en 1925 et effectuée actuellement chez plus de 3000 tuberculeux externes évolutifs n'a jamais amené d'accidents sérieux... On peut donc conclure que la vaccination par l'anatoxine diphtérique, effectuée systématiquement et dans les conditions réglementaires, a pratiquement supprimé la morbidité par diphtérie à l'Hôpital maritime. »

En 1930, à la suite d'un certain nombre d'échecs, la Société de Pédiatrie de Paris fait procéder à une enquête par une commission spéciale (Commission de la vaccination antidiphtérique, composée de MM. *Louis Martin*, *Ramon*, *Laffaille*, *Lesné*, *Terrien*. Président rapporteur *M. Terrien*) concernant la fréquence des cas. Pour les 82.000 vaccinés (Écoles de la Ville de Paris et « Enfants-Malades ») on a relevé 50 cas de diphtérie ; la proportion est donc environ de 1 cas pour 1600 vaccinés.

Bien des auteurs ont signalé encore des cas de diphtérie survenus chez les enfants vaccinés correctement :

Cassoute établit le pourcentage de 0,65% de diphtérie chez les vaccinés au pavillon de la Clinique Infantile de Marseille de 1932 à 1936.

Coffin note 1 cas avec paralysie du voile, du pharynx, du cou, des membres — paralysies qui furent tenaces.

R. Debré et *R. Broca* citent 2 cas de diphtérie sévère.

R. Debré et *G. Ramon* rapportent 2 cas relativement bénins.

M. Josserand rapporte les observations résumées de 7 enfants décédés en 1 an.

Ed. Lardier, dans sa thèse comportant 53 observations d'enfants ayant contracté la diphtérie après une ou plusieurs injections d'anatoxine, relève 37 cas de diphtérie chez des enfants régulièrement vaccinés, se répartissant comme suit : 12 cas d'allure grave dont 3 mortels, 13 de gravité moyenne et 12 angines bénignes.

Ed. Laval note 3 cas.

Lesné et *Clément Launay* citent 11 observations dont 7 relativement graves, qui ont toutes guéri.

Jules Renault a vu des cas tantôt légers, tantôt graves.

Weill-Hallé, Gorostidi, Delthil et Mlle *Papayannou* rapportent 10 cas, dont 7 méritent à leur sens, d'être retenus, les autres étant considérés comme des angines chez des porteurs de germes.

Weill-Hallé, Delthil et Mlle *Papayannou* notent 6 cas dont 1 décès.

D'autres auteurs encore notamment : *Jean Bertrand, Marguerite Fayot, Guillemot, A. Hoffmann, Henri Lemoine, Jean Levesque, Poulain, Prestaux, P. Ruttgers* et *Isi Fischer, Terrien* ont cité des cas de diphtérie chez des enfants vaccinés.

PROGRÈS APPORTÉS A LA VACCINATION ANTIDIPHÉTRIQUE.

La valeur de l'anatoxine délivrée par l'Institut Pasteur en 1923 était de 8 unités anatoxiques, puis de 10 unités ; on administrait d'abord les doses de 0,1 cc, 1 cc. et 1,5 cc. Elle fut portée à 15 unités en 1932. Ramon conseillait à ce moment de faire la série de 3 injections : 1cc., puis après 3 semaines : 2° injection de 1,5 cc. et 15 jours ou mieux 3 semaines après : 3° injection de 1,5 cc. et il ajoutait : « Une bonne mesure à prendre consiste à saisir l'occasion propice pour faire une injection » de rappel « à tout sujet qui a été soumis aux 3 injections d'anatoxine il y a quelques temps (1 an au plus) ». « En se servant d'une anatoxine titrant au moins 10 unités anatoxiques, 94 à 96 % des sujets vaccinés acquièrent en l'espace de 6 semaines à 2 mois une immunité au moins suffisante pour rendre négative une épreuve de Schick » (correspondant en principe à 1/30 d'unité antitoxique par cc. de sérum).

Il fallait augmenter l'efficacité de cette méthode d'immunisation antidiphtérique, afin de réduire au minimum le nombre de sujets réfractaires à la vaccination.

Or, Ramon avait constaté que « l'anatoxine se montre d'autant plus immunisante que sa valeur antigène intrinsèque, déterminée par une réaction spéciale — la réaction de floculation — (1922) est plus forte ... comme l'anatoxine est le dérivé de la toxine diphtérique, il s'agissait de préparer une toxine riche en unités antigènes. » Des essais réalisés par Ramon avec le concours de *P. Nélis* confirmaient la relation très étroite existant entre la valeur antigène intrinsèque et son pouvoir immunisant chez l'homme. Les quatre échantillons d'anatoxine titrant 4, 7, 12, 16 unités ont donné respectivement 75%, 82%, 93%, 96,5% d'épreuves de Schick négatives. Aussi, après de nombreuses expériences, l'anatoxine délivrée en 1934 titrait-elle au minimum 20 unités anatoxiques au cc. ; en même temps le nombre d'injections fut réduit de 3 à 2 (1 et 2cc. à 3 semaines d'intervalle). *G. Ramon, G. Timbal* et *P. Nélis* obtiennent « au moyen de 2 injections d'une anatoxine naturellement riche en unités antigènes » 99,5% de vaccinés (anatoxine titrant 20 unités aux doses de 1cc. et 2cc. à un intervalle de 3 semaines, avec une injection de rappel de 2cc. après quelques mois à 1 an).

Mais bien des auteurs n'ont pas obtenu de pareils résultats et notent 2 à 3% de sujets réfractaires à la vaccination correctement exécutée.

Ramon et *Zoeller* eurent l'idée d'injecter un mélange de vaccins antityphoïdique et antidiphtérique ; les résultats furent excellents ; ils accusaient une forte proportion de sujets immuns et de plus, la valeur de cette immunité avait augmenté également.

Dès les premières publications de *Ramon* et *Chr. Zoeller*, la méthode des « vaccinations associées » entra dans la pratique. *L. Martin, G. Loiseau* et *A. Laffaille* ont soumis des infirmières à la vaccination associée antidiphtérique-antityphoïdique. 100% des infirmières vaccinées ont présenté une réaction de Schick négative.

Dans certains hôpitaux de Paris, *O. Crouzon*, *G. Loiseau* et *A. Laffaille* poursuivent avec succès depuis plusieurs années la mise en œuvre de la vaccination associée dans le personnel.

Le médecin général *Dopter* qui a introduit la vaccination antityphoïdique-antidiphtérique associée dans l'armée française (loi de 1931 qui a rendu la vaccination antidiphtérique obligatoire dans l'armée) a fait connaître les heureux résultats obtenus en pratiquant la vaccination au moyen de 2 injections seulement, du mélange d'anatoxine diphtérique et de vaccin T. A. B. Actuellement la vaccination antidipthérique-TAB est appliquée systématiquement dans l'armée.

Ramon dit que « La méthode des « vaccinations associées » apparaît à la lumière des résultats déjà acquis, comme un perfectionnement certain des méthodes d'immunisation. Elle permet de réaliser deux ou plusieurs immunisations en une seule série d'opérations et cela, dans les meilleures conditions... Tels sont les progrès apportés à la méthode de vaccination antidipthérique par l'anatoxine diphtérique et qui permettent de réaliser, dans des conditions pratiques de plus en plus commodes, et avec des chances de succès de plus en plus grandes, la prophylaxie individuelle et collective de la diphtérie. »

Mais il n'y a pas de procédé d'immunisation infaillible. tant pour la vaccination antidiphtérique que pour toute autre vaccination. Il persiste un très petit nombre de sujets qui sont réfractaires à l'immunisation et par suite, ils sont exposés à contracter la diphtérie.

Nous allons passer en revue les cas de cette catégorie, cas qui ont été hospitalisés à la Clinique Infantile de Strasbourg au courant des années 1927 à juin 1938.

Chapitre 3.

CAS DE DIPHTÉRIE CHEZ DES VACCINÉS ADMIS A LA CLINIQUE INFANTILE DE STRASBOURG (JANVIER 1927 — JUIN 1938)

Au cours de la période de janvier 1927—juin 1938, 1092 enfants atteints de diphtérie ont été admis au pavillon de la Clinique Infantile de Strasbourg. Nous avons extrait de ce nombre les cas survenus chez les vaccinés.

Pour éviter toute confusion de termes, rappelons que nous entendons par « *vacciné* » tout enfant ayant reçu depuis 6 semaines au moins 3 injections (10 à 15 unités antigènes par cc.) ou, depuis l'année 1935 deux injections (20 unités antigènes par cc. au minimum) *d'anatoxine de Ramon*, aux doses suffisantes, espacées de 15 jours au moins ou mieux de trois semaines, sans préjuger de l'état de sa réaction de Schick ni du pouvoir antitoxique du sang ; et nous n'admettons comme diphtéries des vaccinés que des diphtéries contrôlées bactériologiquement.

Nous avons procédé à cette enquête et n'avons tenu compte dans cette étude que des cas où la vaccination avait été correctement pratiquée.

Nous avons recueilli 13 observations d'enfants dont la vaccination était certaine et dont la diphtérie avait été contrôlée bactériologiquement. Ces cas ont été répartis en 3 groupes suivant leur gravité :

A) Angines diphtériques bénignes (9 cas) ;

B) Angines diphtériques graves (1 cas) ;

C) Angines diphtériques malignes, mortelles (3 cas).

A) ANGINES DIPHTÉRIQUES BÉNIGNES.

Observation N° 1.

F . . . . Robert, âgé de 8 ans, admis le 11. 12. 1934.

Vaccination en 1933, 3 injections régulières :
0,5 cc., 1 cc., 1,5 cc. (10 unités/cc.).
Avait eu la rougeole en 1933.
Le début de l'angine remonte à 5 jours.

A l'entrée (11. 12. 1934) :
état général: enfant maigre (23 kg. 500),
temp. 39°8, pouls 128, T. A. 95/50 ;
état local : *angine* à fausses-membranes épaisses, confluentes, surtout à droite ;
forte *adénopathie* cervicale bilatérale ;
examen bact. : nombreux bacilles de Lœffler.
labo. : traces d'albumine dans les urines.

Thérapeutique du 11. 12. 1934 :
50 cc. sérum antidiphtérique ordinaire (300 unités par cc.).

Évolution : sans incident vers la guérison.

Sortie 31. 12. 1934 en bon état, la gorge est complètement détergée. L'enfant quitte la clinique après 2 examens bactériologiques négatifs.

Observation N° 2.

F . . . . . Alfred, âgé de 6 ans, frère de F . . . . Robert (obs. 1), admis le 18. 12. 1934.

Vaccination régulière en 1934 :
0,5 cc., 1 cc., 1,5 cc. (10 unités/cc.).
L'angine a débuté il y a 2 jours.

A l'entrée (18. 12. 1934) :

état général : bon (poids: 20 kg.), temp. 37°3, pouls 112;

état local : *gorge* un peu rouge, fausse-membrane unique, de petites dimensions sur l'amygdale gauche, derrière le pilier antérieur ;

léger engorgement *ganglionnaire* à gauche ;

examen bact. : nombreux bacilles de Lœffler.

Thérapeutique du 18. 12. 1934 :

30 cc. sérum antidiphtérique ordinaire,

0,025 d'éphédrine pendant 12 jours consécutifs ;

Évolution : sans incident :

le 27. 12. 1934 l'examen bact. est encore positif.

Sortie 31. 12. 1934 (en bon état) sur la demande des parents prévenus que l'enfant est encore porteur de germes.

Observation N° 3.

K .... René, âgé de 7 ans, admis le 8. 3. 1935.

Vacciné en 1931 :

1re inj. 0,5 cc. le 30. 9. 1931,

2e inj. 1 cc. le 19. 10. 1931,

3e inj. 1,5 cc. le 14. 11. 1931.

(10 unités par cc.)

Se plaint depuis 2 jours de maux de gorge et de légère dysphagie.

A l'entrée (8. 3. 1935) :

état général : bon, temp. 38°, pouls 104, T. A. 9/5 ;

état local : *gorge :* fausses-membranes peu épaisses sur les 2 amygdales et empiétant sur les piliers antérieurs ;

quelques *ganglions angulo-maxillaires ;*

examen bact. : nombreux bacilles diphtériques.

Thérapeutique du 8. 3. 1935 :

60 cc. sérum antidiphtérique ordinaire,

huile camphrée 2 fois 2 cc., éphédrine 2 fois ¼ de comprimé.

Évolution : la gorge est détergée le 11. 3. 1935.

Fait un exanthème sérique le 11. 3., qui a disparu le 13. 3. — Va bien.

Les 25. 3., 8. 4., 10. 4. 1935 les examens bactériologiques sont négatifs.

Sortie le 16. 4. 1935 en bon état.

Observation N° 4.

E... Annette, âgée de 5 ans, admise le 24. 5. 1935.

Vaccinée en 1932 (3 injections régulières, 10 unités/cc.).

Le jour de l'admission l'enfant a eu de la fièvre 39°.

A l'entrée (24. 5. 1935) :

état général : bon, temp. 38°2 ;

état local : *gorge :* les amygdales hypertrophiées et le voile sont recouverts de fausses-membranes caractéristiques ;

légère réaction *ganglionnaire ;*

examen bact. : nombreux bacilles de Lœffler.

Thérapeutique :

25. 5. : 30 cc. sérum antidiphtérique ordinaire,

26. 5. : 30 cc. sérum antidiphtérique ordinaire.

Évolution : le 1. 6. 1935 fait un exanthème sérique fugace.

Sortie le 11. 6. 1935 après 2 examens bactériologiques négatifs: guérie.

Observation N° 5a.

Sch.... Louise, âgée de 3 ans, admise le 9. 4. 1936.

Vaccinée en 1935.

1re inj. 1 cc. le 5. 7. 1935,

2e inj. 2 cc. le 12. 8. 1935,

inj. de rappel 2 cc. le 29. 10. 36.

(20 unités/cc.)

L'angine s'est déclarée il y a 4 jours.

A l'entrée (9. 4. 1936) :

état général : bon, temp. 39°4, pouls 124 ;

état local : *angine pultacée* à droite, fausse-membrane gauche ; légère réaction *ganglionnaire ;*

examen bact. : nombreux bacilles de Loeffler ;

labo. : présence d'albumine dans les urines.

Thérapeutique du 9. 4. 1936 :

30 cc. de sérum antidiphtérique ordinaire.

Évolution : sans incident.

Sortie le 28. 4. 1936 après 3 examens bactériologiques négatifs. Va bien.

Observation N° 5b.

La même enfant (obs. 5a), Sch.... Louise est réadmise le 9. 10. 1936 pour forte fièvre et présence de bacilles de Lœffler (examens bactériologiques positifs du 2. 10 et du 9. 10. 1936).

Du 25. 9. 1936 au 7. 10. 1936 l'enfant aurait eu de la fièvre oscillant entre 37°4 et 38°2.

Le 8. 10. 1936 la temp. est de 39°4.

A l'entrée (9. 10. 1936) :

état général : enfant pâle, temp. 39°4 ;

état local : *gorge* très rouge, mais pas de fausses-membranes ; légère réaction *ganglionnaire ;*

examen bact. : négatif.

Thérapeutique du 9. 10. 1936 :

10 cc. sérum antidiphtérique concentré (500 unités/cc.).

Évolution fébrile, mais sans incident particulier :

le 19. 10. 1936 examen bact.: nombreux bac. de Lœffler,

le 20. 10. 1936 on fait une injection de rappel de 2 cc. (à 20 unités/cc.),

le 26. 10. 1936, le 2. 11. 1936, le 5. 11. 1936: les 3 examens bactériologiques sont négatifs.

Sortie le 5. 11. 1936 en très bon état général ; absence de bacilles de Loeffler.

Observation N° 6.

N.... Erna, âgée de 7 ans, admise le 23. 4. 1936.

Vaccinée en 1936 :
1re inj. 1 cc. le 10. 1. 1936,
2e inj. 2 cc. le 30. 1. 1936,
(20 unités/cc.)
Avait la coqueluche en décembre 1935.
Aurait de la fièvre depuis la veille.

A l'entrée (23. 4. 1936) :

état général : bon, temp. 38°2, pouls 112, T. A. 10,5/5,5 ;
état local : *gorge :* fausses-membranes épaisses sur les 2 amygdales ;
ganglions moyennement hypertrophiés ;
examen bact. : très nombreux bacilles de Lœffler.

Thérapeutique du 23. 4. 1936 :
60 cc. sérum antidiphtérique ordinaire,
2 cc. huile camphrée.

Evolution : le 1. 5. 1936 fait un exanthème sérique qui a disparu le 3. 5.,
le 2. 6. 1936 injection de rappel de 2 cc. (20 unités/cc.). l'évolution se poursuit alors sans incident.

Sortie le 17. 7. 1936 en bon état, après 2 examens bactériologiques négatifs.

N. B. — La longue durée d'hospitalisation était due à un abcès de la région fessière droite, abcès qui s'était formé incidemment le 4. 5. 36 à l'endroit de l'injection du sérum. Après incision et draînage, la guérison s'en suivit.

Observation N° 7.

H.... Yvonne, âgée de 10 ans, admise le 2. 7. 1936.

Vaccination régulière en 1931 : 3 injections :
0,5 cc., 1 cc., 1,5 cc. — (10 unités/cc.).
L'angine s'est déclarée le jour même de l'admission.

A l'entrée (2. 7. 1936) :

état général : bon, temp. 38°1, pouls 96 ;
état local : fausses-membranes typiques sur les 2 amygdales ;
réaction *ganglionnaire* sous-maxillaire modérée ;
examen bact. : très nombreux bacilles diphtériques ;
labo. : traces d'albumine dans les urines.

Thérapeutique du 2. 7. 1936 :

40 cc. sérum antidiphtérique concentré.

Evolution : sans incident.

Sortie le 17. 8. 1936 après 3 examens bactériologiques négatifs. Bon état général.

Observation N° 8.

P .... Roger, âgé de 7 ans, admis le 22. 3. 1937.

Vacciné en 1933 :

1re inj. 1 cc. le 2. 3. 1933,
2e inj. 1,5 cc. le 16. 3. 1933,
3e inj. 1,5 cc. le 30. 3. 1933,
(15 unités/cc.).

L'angine aurait débuté la veille.

A l'entrée (22. 3. 37) :

état général : enfant un peu chétif (poids 19 kg. 200) ;
état local : *gorge :* grosses amygdales recouvertes d'épaisses fausses-membranes, très adhérentes, surtout à droite ;
adénopathie sous-maxillaire légère à gauche, plus marquée à droite ;
examen bact. : nombreux bacilles diphtériques.

Thérapeutique du 22. 3. 1937 :

30 cc. sérum antidiphtérique concentré.

Evolution : sans incident.

Sortie le 19. 4. 1937 : Va bien ; quitte la clinique après 2 examens bactériologiques négatifs.

Observation N° 9.

B . . . . Maurice, âgé de 12 ans, admis le 24. 6. 1937.

Vaccination en 1936 :

1re inj. 1 cc. le 28. 5. 1936,
2e inj. 2 cc. le 25. 6. 1936,
(20 unités/cc.).

Maux de gorge et anorexie depuis la veille de son admission.

A l'entrée (24. 6. 1937) :

état général : bon, temp. 38°4, pouls 94 ;
état local : *gorge :* amygdales hypertrophiées ; l'amygdale gauche est recouverte d'une épaisse fausse-membrane ;
très légère *adénopathie ;*
examen bact. : nombreux bacilles de Lœffler ;
labo. : traces d'albumine dans les urines.

Thérapeutique du 24. 6. 1937 :

30 cc. sérum antidiphtérique concentré.

Evolution : sans incident.

Sortie le 6. 7. 1937 : Quitte la clinique en bon état général après 2 examens bactériologiques négatifs.

B) ANGINES DIPHTÉRIQUES GRAVES

Observation N° 10.

M. . . . Fernand, âgé de 5 ans, admis le 13. 12. 1937 au 2e jour de son angine diphtérique, ayant déjà eu au total, avant son entrée à la clinique, 10.000 unités de sérum antidiphtérique (sérothérapie instituée le 2e jour).

Vacciné contre la diphtérie en 1937 :
1re inj. 1 cc. le 8. 6. 1937,
2e inj. 2 cc. le 29. 6. 1937,
(30 unités/cc.).

L'enfant était atteint de bronchite depuis 15 jours. Le 10. 6. 1937 il vomit une fois et se trouve fatigué le soir. Alité le 12. 6., il vomit fréquemment, se plaint de maux de gorge et de céphalées. La voix est empâtée et il existe des troubles de la déglutition. Vu la première fois par son médecin le 12. 6. qui prescrit des enveloppements et de la Gonacrine. Le 13 au matin, le diagnostic de diphtérie est porté et l'enfant reçoit 10.000 unités de sérum antidiphtérique en injection intra-musculaire.

Entrée le 13. 12. 1937 :

état général : enfant pâle, fatigué ; poids 17 kg. 700, temp. 38°3 ;
cœur : bruits bien frappés, réguliers, fréquence : 100 ; T. A. 8/5 ;
poumons : s. p. ;
foie : s. p. ;
rate : s. p. ;
état local : haleine fétide, sialorrhée ;
gorge : aspect phlegmonneux de l'amygdale droite avec extension de l'œdème au palais.
L'isthme est complètement obstrué. Fausses-membranes blanc-grisâtre : fausse-mem-

brane épaisse avec nombreux points hémorragiques couvre l'amygdale droite et déborde sur le palais ; à gauche : petite fausse-membrane sur l'amygdale ;
adénite et périadénite, à droite surtout ;
examen bact. : très nombreux bacilles de Lœffler ;
labo. : traces d'albumine et quelques cylindres hyalins dans les urines.

Thérapeutique du 13. 12. :

Sérum antidiphtérique ordinaire 90 cc.
Sérum antidiphtérique concentré 10 cc. (I. V.).
Novocortex 3 fois 10 gouttes (jusqu'au 21. 12. 37).
Cortico-surrénale 3 fois 1 cc. (jusqu'au 21. 12. 37).
Solucamphre 3 fois 1 cc. (jusqu'au 8. 1. 38).
Adrénaline-hypophyse 2 fois 3/2 jusqu'au 30. 12. 37).

Évolution

le 15. 12. 1937 :

état général : précaire ; enfant pâle, fatigué ;
T. A. 8/5,5, pouls 96, cœur : s. p., électrocardiogramme : s. p. ;
gorge : amygdale droite : l'œdème a presque disparu, l'amygdale est noirâtre ;

Thérapeutique du 15. 12. :

en plus des médicaments précédents : septazine 3 compr. (jusqu'au 18. 12. 37) ;

le 18. 12. 1937 : L'enfant est abattu ; il refuse de s'alimenter et vomit régulièrement le peu d'aliments pris ;
état général plus mauvais : pâle, teint même un peu terreux ; temp. 37°9 ;
T. A. 8,5/6 ;
Cœur s. p. ; pouls : 96.
L'amygdale gauche est complètement détergée, légère amélioration de l'état de l'amygdale droite ;

le 19. 12. 1937 : Vomissements fréquents. T. A. 7/4 ; pouls 96, temp. 37°6.

Thérapeutique du 19. 12. :

On ajoute sérum glucosé à 5% 500 cc. (S-C) ;

le 20. 12. 1937 : Gorge : les 2 amygdales sont complètement détergées ; temp. 37°4 ;

T. A. 7/3 ; cœur : assourdissement systolique ;

pouls : 100 ;

Labo. *sang* :

Urée 2 gr. 29 °/₀₀ ;
Vol. glob. 45 °/₀ ;
Vol. plas. 55 °/₀ ;
Cl. tot. 2 gr. 171 °/₀₀ ;
Cl. tot. 2 gr. 883 °/₀₀ ;
Cl. gl. 1 gr. 30 °/₀₀ ;

Na 1,34 °/₀₀ du *sang total.*

Thérapeutique du 20. 12. :

En plus :
chlorure de sodium à 10% 10 cc. I. V. (jusqu'au 29. 12. 1937) ;
sérum glucosé 250 gr. à 5% ;

le 21. 12. 1937 : Bruit de galop ; pouls : 84 ; T. A. 7/4 ; temp. 36°9 ; vomissements ;

Thérapeutique du 21. 12. :

Sérum glucosé à 5% 250 gr. (S-C) ;
Sérum glucosé 250 gr. en lavement (jusqu'au 29. 12. 1937) ;
Cortico-surrénale 2 fois 1 cc. (jusqu'au 8. 1. 1938) ;
Sulfate de strychnine ½ mgr.

le 23. 12. 1937 : Extrasystoles, dédoublement du 2e bruit ; pas de bruit de galop ; T. A. 7/4,5, pouls 88 ; temp. 37°2. Alimentation exclusivement par du sérum glucosé. Vomit moins.

Thérapeutique du 23. 12. :

ouabaïne ½ cc. ;
sulfate de strychnine 1 mgr.

le 24. 12. 1937 : Cœur : souffle systolique, dédoublement du 2e bruit ; T. A. 7,5/5 ; pouls 96 ; temp. 37°.

Thérapeutique du 24. 12. :

sulfate de strychnine 2 mgr. ;

le 25. 12. 1937 : Souffle présystolique, dédoublement du 2e bruit, extrasystoles ; T. A. 6/4 ; pouls 84.

Thérapeutique du 25. 12. :

sulfate de strychnine 3 mgr.

Thérapeutique du 26. 12. :

sulfate de strychnine 4 mgr. ;

le 27. 12. 1937 : Examen bactério. nombreux bacilles de Lœffler ; cœur : même état ; T. A. 7,5/5.

Labo : urée 1 gr 4 °/₀₀ ;
Cl Na 2 gr. 598 °/₀₀ ;
Cl. pl. 3 gr 275 °/₀₀ ;
Cl. gl. 1 gr 68 °/₀₀ ;
Vol. pl. 57 % ;
Vol. gl. 43 %.

Thérapeutique du 27. 12. :

sulfate de strychnine 5 mgr. ;

le 28. 12. 1937 : Cœur : bruits irréguliers, dédoublement du 2e bruit, disparition du souffle présystolique ; T. A. 8¼/4,5 ; pouls 88.

Thérapeutique du 28. 12. :

sulfate de strychnine 5 mgr. ;

le 29. 12. 1937 : Paralysie du voile du palais ;
Cœur : dédoublement du 2e bruit simulant un bruit de galop ; nombreuses extrasystoles ; T. A. 8/5.
L'enfant ne vomit plus, demande à manger, est un peu plus alerte.

Labo. urines : présence d'albumine, de globules blancs et rouges ainsi que de cylindres ;
une *néphrite* s'est déclarée.

Examen bact. : nombreux bacilles de Lœffler.

Thérapeutique du 29. 12. :

sulfate de strychnine 5 mgr.

le 30. 12. 1937 : Cœur : dédoublement du 2e bruit, extrasystoles ; T. A. 9,5/5,5 ; pouls 92 ; temp. 37°4.

Thérapeutique du 30. 12. :

sulfate de strychnine 6 mgr.

Thérapeutique du 31. 12. :

sulfate de strychnine 7 mgr. ;

le 1. 1. 1938 : T. A. 9,5/4,5 ; pouls 108.

Thérapeutique du 1. 1. :

sulfate de strychnine 8 mgr.

Thérapeutique du 2. 2. :

sulfate de strychnine 9 mgr.

le 3. 1. 1938 : L'enfant se sent mieux ; cœur : même état ; examen bact. : absence de bacilles de Lœffler.

Thérapeutique du 3. 1. :

sulfate de strychnine 10 mgr. ;

le 4. 1. 1938 : Cœur : dédoublement du 2e bruit ; T. A. 7,5/5 ; Labo. urines : traces d'albumine, culot : 0.

Thérapeutique du 4. 1. :

on ajoute : solubaïne 2 fois 10 gouttes (jusqu'au 25. 1.) ;
sulfate de strychnine 11 mgr.

Thérapeutique du 5. 1. :

sulfate de strychnine 12 mgr. (jusqu'au 16. 1.) ;

le 5. 1. 1938 : T. A. 9/5, urée 0,33 $^{0}/_{00}$;

le 6. 1. 1938 : paralysie du voile ; T. A. 9,5/6 ;

le 8. 1. 1938 : T. A. 10/6 ;
électrocardiogramme : battements 120. Prédominance dextro-droite ; P-R à la limite de la valeur normale,

T abaissé en 1, abaissé et inversé en II, III ; R est épaissi, mais surtout un peu élargi.
Conclusions : myocardite ; danger de bloc auriculo-ventriculaire, danger de bloc du faisceau de Hiss gauche.

le 10. 1. 1938 : examen bact. : absence de bacilles de Lœffler ;

le 14. 1. 1938 : même état. L'enfant a bon appétit ;
cœur ; dédoublement du 2e bruit, T. A. bonne ; parésie du voile, voix nasonnée ;

le 16. 1. 1938 : l'enfant est fatigué, grincheux et pleure ; mange moins ; la paralysie du voile s'aggrave : reflux des liquides, passage des aliments solides dans la trachée: réflexes : 0 partout ;

le 17. 1. 1938 : enfant très grincheux ; paralysie du voile très prononcée ; difficulté à avaler, hoquet ; T. A. 10,5/5,5 ;

le 18. 1. : cœur : dédoublement du 2e bruit.

Thérapeutique du 18. 1. :
sulfate de strychnine 15 mgr. (jusqu'au 23. 1.) ;

le 24. 1. 1938 : T. A. 9/6.

Thérapeutique : sulfate de strychnine 2 fois 1 mgr. en inj. ;
vaccin Weill-Dufour 1/2 cc.

le 25. 1. 1938 : T. A. 7,5/5.

Thérapeutique du 25. 1. :
sulfate de strychnine 2 fois 3 mgr. en inj.,
adrénaline-hypophyse 3/2,
solucamphre 2 fois 1 cc.,
cortico-surrénale 1 cc.

L'enfant durant la journée, se portait bien, quand : vers 18 h. survient une toux violente, pouls régulier à 132, mais T. A. 7,5/5 ;
à 22 h. brusquement : état de shock, arythmie marquée.

Thérapeutique : ouabaïne 1/8 mgr. I. V. toute la nuit l'enfant est très agité ;

le 26. 1. 1938 : l'état général est meilleur ; faciès reposé ; l'enfant mange mal ;
pouls régulier 108 ; T. A. 9,5/5,5 ;
foie: non augmenté de volume; pas d'œdème malléolaire;
poumons : râles aux 2 bases, hypostase.

Thérapeutique du 26. 1. :

ouabaïne 1/8 mgr. I. V.,
vaccin Clin 1 cc. (jusqu'au 1. 2.),
strychnine 2 fois 3 cc. ;

le 27. 1. 1938 : T. A. 9,5/5,5.

Thérapeutique du 27. 1. :

sulfate de strychnine 3 fois 3 cc. ;

le 28. 1. 1938 : T. A. 9,5/5,5.

Thérapeutique du 28. 1. :

sulfate de strychnine 3 fois 4 cc. ;

le 29. 1. 1938 : T. A. 9/6.
On constate : strabisme convergent, l'accommodation est bonne. Le strabisme subsiste jusqu'au 3. 2.

Thérapeutique du 29. 1. :

sulfate de strychnine 3 fois 5 cc. ;

le 30. 1. 1938 : T. A. 8,5/5,5,
le 31. 1. 1938 : T. A. 9,5/6,5,
le 1. 2. 1938 : T. A. 8/5.

Thérapeutique du 1. 2. :

théobromine 2 fois 0,25 (jusqu'au 10. 2.) ;

le 2. 2. 1938 : T. A. 9,5/6,5 l'alimentation devient plus aisée ;
le 3. 2. 1938 : T. A. 9/5,5 bruits du cœur : réguliers ;
le 4. 2. 1938 : T. A. 9/6, Labo. urines : absence d'albumine ;
le 6. 2. 1938 : T. A. 8/4.

Thérapeutique du 6. 2. :

sulfate de strychnine 15 mgr. ;

le 7. 2. 1938 : T. A. 8/5 ;

le 9. 2. 1938 : T. A. 7,5/4,5 ;

le 14. 2. 1938 : T. A. 7,5/5,5.

Thérapeutique du 14. 2. :

Novocortex 1 fois 15 gouttes ;

le 26. 2. 1938 : poids 17 kg. 800 ;

le 28. 2. 1938 : T. A. 7,5/4 ;

le 5. 3. 1938 : L'enfant se lève un peu, il peut marcher. Dans les jours qui suivent il s'alimente de nouveau normalement. Les réflexes tendineux réapparaissent progressivement.

le 7. 3. 1938 : Poids : 18 kg. 700 ;

le 17. 3. 1938 : L'enfant est gai, il a bon appétit et marche un peu. Les réflexes sont normaux. — On pratique la réaction de Schick ;

le 18. 3. 1938 : L'enfant quitte la clinique en bon état. Poids 18 kg. 900 ;

le 23. 3. 1938 : L'enfant revient en bonne santé. La réaction de Schick est à peine marquée ; très légère rougeur à interpréter plutôt dans le sens négatif. On pratique néanmoins une injection d'anatoxine diphtérique « de rappel » de 2 cc. (20 unités/cc.).

C) ANGINES DIPHTÉRIQUES, MALIGNES, MORTELLES

Observation N° 11.

F .... Monique, âgée de 11 ans, admise le 5. 7. 1937 au 38e jour de son angine diphtérique grave, ayant déjà eu au total, avant son entrée à la clinique, 150 cc. de sérum antidiphtérique. (Sérothérapie instituée dès le premier jour.)

Vaccinée contre la diphtérie en 1930 :

1re inj. 0,5 cc. le 3. 4. 1930,
2e inj. 1 cc. le 17. 4. 1930,
3e inj. 1,5 cc. le 2. 5. 1930.

— A noter que son *frère*, F ... Cl., âgé de 7 ans (vacciné contre la diphtérie en 1932 :

1re inj. 0,5 cc. le 4. 5. 1932,
2e inj. 1 cc. le 25. 5. 1932,
3e inj. 1,5 cc. le 15. 6. 1932,

a été atteint le 24. 5. 1937 d'angine diphtérique grave, mortelle (mort de myocardite).

— *Père* et *mère* sont atteints de diphtérie le 26 et 27 mai 1937.

Le père présentait le 5. 7. 1937 (date d'admission de la petite Monique) des paralysies étendues (pharynx, parésie de l'accommodation, parésie des membres).
Avant son admission, Monique a été atteinte de paralysie vélo-palatine, de parésie de l'accommodation, de parésie des membres inférieurs et, depuis 2 jours, de parésie des membres supérieurs. L'enfant aurait eu une forte albuminurie. D'autre part, elle aurait présenté de la tachycardie dès le début de la maladie.

Le 4. 7. 1937 l'enfant est atteinte de syncope et le médecin, constatant une aggravation notable de son état, (nombreux râles aux bases) la fait admettre à la clinique.

Entrée le 5. 7. 1937 :

état général : enfant très pâle et maigre ;

cœur : tachycardie, mais les bruits sont bien frappés ; T. A. : 11/7,5.

Poumons : nombreux râles sous-crépitants aux bases ;

Vision : un peu trouble ; l'enfant accommode imparfaitement ; présente une légère exophtalmie ;

Voix : nasonnée ;

Réflexes rotuliens : abolis.

État local : le voile du palais est flasque et immobile.

Thérapeutique du 5. 7. 1937 :

ouabaïne : 1/8 mgr. en inj. I. V. ;
solucamphre : 2 cc.

Évolution :

le 6. 7. 1937 : grande faiblesse ; les essais d'alimentation provoquent de la suffocation ; t. 37°8 ;

T.A. à 9 heures T. A. 12/8,
à 12 heures T. A. 11/5,
à 19 heures T. A. 11,5/6 ;

Cœur : tachycardie ; à de rares moments : légère arythmie ;

L'enfant présente de la parésie des muscles du tronc et de la nuque ; la position assise est impossible ainsi que le redressement de la tête ;
paresthésies et douleurs épigastriques ;

Labo. : *urines* épaisses, albumine : traces, présence d'urobilinogène, absence de sucre, culot : néant ;

sang : Cl. total 2 gr. 570 °/₀₀,
Vol. pl. 54 °/₀,
Vol. gl. 46 °/₀,
Cl. pl. 3 gr. 382 °/₀₀,
Cl. gl. 1 gr. 60 °/₀₀,

urée sanguine : 0,28 °/₀₀,
chlore sanguin; un peu abaissé globalement.

Thérapeutique du 6. 7. :

ouabaïne 1/8 mgr. I. V.,
sérum salé hypertonique à 10% 20 cc.,
vitamine B (Benerva Hoffmann Laroche) 2 cc.

Le soir : progression des paralysies. A 23 h. 30 : crise d'agitation, de sudation.

Progressivement s'installe la paralysie des muscles respiratoires : diaphragme et intercostaux. L'œdème pulmonaire augmente. Le cœur fléchit ; le frottement mésosystolique s'étend peu à peu à toute l'aire cardiaque.

Pouls : 124 ; T. A. 11,5/8.

Malgré les injections de sulfate de strychnine 2 fois 1 mgr. et les injections de lobéline 2 fois 1 cc. ainsi que l'administration d'oxygène, la paralysie respiratoire s'étend. L'œdème pulmonaire et la cyanose augmentent.

L'enfant meurt dans une crise d'agitation.
(L'autopsie avait été refusée.)

Observation N° 12.

S.... Michel, âgé de 4 ans ½, admis le 4. 5. 1937.

Vacciné en 1936.

1re inj. 1,5 cc. le 15. 7. 36,
2e inj. 2,5 cc. le 30. 8. 36.
(30 unités/cc.)

Entrée le 4. 5. 1937 :

état général : enfant maigre, pâle ; yeux excavés. Narines sanguinolentes ; gencives et lèvres fuligineuses ; t. 38°4 ;

cœur : tachycardie ; pas d'extrasystoles. Ni souffle ni bruit de galop.

T. A. : 9/6.

Poumons : respiration rude ; aucun tirage.

Voix : rauque ; presque aphone.

Abdomen : distendu ; foie non agrandi.

état local : gorge : les amygdales et la paroi postérieure du pharynx sont couvertes de fausses-membranes adhérentes, blanchâtres, peu épaisses; haleine fétide;

langue : saburrale et sèche ;

adénopathie : rétro-maxillaire et jugulaire d'importance moyenne ; peu de réaction ganglionnaire.

Thérapeutique du 4. 5. 1937 :

40 cc. sérum antidiphtérique ordinaire ;
solucamphre 2 cc. ;
cortico-surrénale 2 fois 1 cc.

Évolution :

le 5. 5. 1937 : enfant abattu, mais très agité pendant l'examen:

cœur : pas de trouble du rythme cardiaque ;
pouls : 112, assez bien frappé ;
T. A. : 8,5/5,5 ;
gorge : les fausses-membranes sont plus épaisses ;
adénopathie : la réaction périganglionnaire a diminué.

Thérapeutique du 5. 5. :

20 cc. sérum antidiphtérique concentré ;
solution d'antipyrine 3 fois 1 cuil. à café ;
septazine 3 tabl. ;
adrénaline-hypophyse 2 fois 3/2 ;
solucamphre 2 cc. ;

cortico-surrénale 2 fois 1 cc.

le 6. 5. 1937 : L'enfant vomit tout ce qu'il ingère. La voix est moins éteinte ; les fausses-membranes, épaisses, se détachent ;

t. 37° ;

pouls : 124, bien frappé ;

T. A. : 9/5.

Thérapeutique du 6. 5. :

solucamphre 2 cc. ;
cortico-surrénale 2 fois 1 cc. ;
adrénaline-hypophyse 2 fois 3/2 ;
septazine 3 tabl. ;
solution d'antipyrine 3 fois 1 cuil. à café ;

le 7. 5. 1937 : Il y a encore des fausses-membranes opalescentes, très minces ; l'enfant est plus abattu et vomit à chaque ingestion d'aliments ;

T. A. : 7,5/5 ;

pouls moins fréquent (112).

Thérapeutique du 7. 5. :

solucamphre 2 cc. ;
sol. d'antipyrine 3 fois 1 cuil. à café ;
septazine 3 tabl. ;
adrénaline-hypophyse 3/2 ;
cortico-surrénale 2 fois 1 cc. ;
ouabaïne 1/8 mgr. I. V. ;
infusion sous-cutanée d'une sol. de glucose à 10% 60 cc. ;
lavement glucosé 20 cc.

le 8. 5. 1937 : L'enfant est profondément adynamique et ne sort de sa torpeur que pour entrer dans de courtes phases d'excitation. Il est très pâle, ses yeux sont excavés, les muqueuses sont sèches. Purpura aux points d'injection ;

t. 37°6 ;

gorge : fausses-membranes très minces, opalescentes ;

cœur : battements irréguliers, inégaux, bruit de galop ;

T. A. : 6/4 ;

pouls : 96, par moments très faible, presque impalpable.

Labo : *Sang total :* sodium 1,83 °/₀₀ (prélevé avant la mort).

Thérapeutique du 8. 5. :

adrénaline-hypophyse 3/2 ;

solucamphre 2 fois 2 cc. ;

cortico-surrénale 2 fois 1 cc.

L'enfant meurt dans la matinée du 8. 5. 1937.

Procès-verbal d'autopsie.

Cœur : un peu augmenté de volume ; flasque, élargi ;
myocarde pâle, rosâtre ;
agrandissement des cavités droites ;

gorge : amygdales grisâtres ;

larynx : œdème peu important ;

trachée et *bronches :* sans particularités ;

surrénales : macroscopiquement sans particularités.

Le reste des organes est macroscopiquement sans particularités.

Observation N° 13.

C.... Paul, âgé de 12 ans, admis le 1. 6. 1938 au 22e jour de son angine, ayant déjà eu au total, avant son entrée à la clinique, 120 cc. de sérum antidiphtérique *(sérothérapie qui n'a été instituée que le 5e jour de la maladie :* le 5e jour 40 cc.; le 6e jour 40 cc.; le 7e jour 40 cc. de sérum antidiphtérique).

Vacciné contre la diphtérie en 1931-32.

1re inj. 0,5 cc. le 17. 11. 1931,
2e inj. 1 cc. le 14. 12. 1931,
3e inj. 1,5 cc. le 14. 1. 1932.

A la suite du traitement sérothérapique : amélioration progressive. Mais il y a 2 jours, le médecin traitant constatait de l'affaiblissement cardiaque.

Surviennent en plus : des vomissements, le reflux des liquides par le nez, de l'anorexie, de l'asthénie.
En présence de ces troubles graves, le médecin fait admettre l'enfant au service.

Entrée le 1. 6. 1938 :

état général : enfant très pâle, un peu amaigri, adynamique ;

cœur : assourdissement considérable des bruits aux 2 temps ; fréquence 70 ; arythmie ;

T. A. : 6/4 ;

poumons : s. p. ;

voix nasonnée ;

état local : *gorge* complètement détergée ;

labo. : forte quantité d'albumine dans les urines, absence de cylindres.

Thérapeutique du 1. 6. 1938 :

ouabaïne 0,3 cc. (I. V.) ;
ouabaïne 0,5 cc. (S. C.) ;
cortico-surrénale 2 fois 1 cc. ;
solucamphre 2 fois 1 cc.

Mais l'enfant s'affaiblit considérablement dans la soirée et devient de plus en plus pâle. Il est atteint de 2 syncopes ;

ouabaïne 0,5 cc. ;
solucamphre 2 fois 2 cc. toutes les 3 h. ;
cortico-surrénale 2 fois 1 cc.

Évolution.

le 2. 6. : t. 36°8 ;

cœur : assourdissement des bruits ; fréquences 84 ; arythmie ;

pouls : insaisissable ;
T. A. 5/3 ;
Hémiplégie gauche vient aggraver l'état précaire de l'enfant.

Thérapeutique du 2. 6. :

ouabaïne 1/8 mgr. (I. V.) ;
cortico-surrénale 2 fois 1 cc. ;
sérum salé hypertonique à 10% 10 cc. (I. V.) ;

le 3. 6. : t. 36°3.

L'anurie vient compliquer le mauvais état ;

Labo. *sang* :

urée : 3 gr. 53 °/₀₀ ;
Cl. tot. : 2 gr. 598 °/₀₀ ;
Cl. pl. : 3 gr. 453 °/₀₀ ;
Cl. gl. : 1 gr. 74 °/₀₀ ;
Vol. pl. : 50 °/₀ ;
Vol. gl. : 50 °/₀.

Thérapeutique du 3. 6. :

cortico-surrénale 2 fois 1 cc. ;
solucamphre ;
ouabaïne 0,5 cc. (I. V.) ;
sérum salé hypertonique à 10% 10 cc. (I. V.) ;
sérum physiologique 250 cc. (S. C.) ;
sérum glucosé à 5 % 250 cc. en lavement.

le 4. 6. : L'enfant meurt à 7 h.

N. B. : L'autopsie n'a pas été pratiquée.

Résumé : Syndrome malin secondaire à la 4ᵉ semaine d'une angine diphtérique qui n'a été traitée que le 5ᵉ jour par la sérothérapie, chez un enfant vacciné en 1931-1932.

L'étude de ces cas de diphtérie chez les vaccinés nous incite à faire quelques remarques.

Nous voyons que la diphtérie, après une vaccination correctement pratiquée, peut apparaître à n'importe quel moment.

Cliniquement la diphtérie des vaccinés est identique à la maladie de Bretonneau, comportant des formes bénignes et malignes. L'opinion généralement répandue qui veut faire de la diphtérie des vaccinés une diphtérie toujours bénigne est contredite par les trois cas mortels avec le syndrome malin classique ; ils viennent corroborer les observations de bien des auteurs, tels que MM. *Weill-Hallé*, *Delthil* et Mlle *Papayannou*, *J. Renault*, *A. Lesné*, *Gorostidi*, *Armand Delille* et Mme *Roudinesco-Weiss* pour ne citer que ces quelques auteurs. (cf. p. 19—20.)

Disons plutôt que la diphtérie des vaccinés est habituellement bénigne, mais qu'il existe des cas graves et que la ligne de conduite thérapeutique devra être la même chez un enfant antérieurement vacciné que chez un non vacciné. *Ramon* dit que « si un enfant vacciné à l'aide de 3 injections d'anatoxine (ou supposé tel) offre quelques signes pouvant se rapporter à l'infection diphtérique, il sera traité sans retard par le sérum antidiphtérique. Cette règle ne souffre qu'une exception permettant de différer l'injection de sérum et d'attendre l'évolution des signes cliniques, c'est le cas d'un enfant vacciné souffrant d'une diphtérie d'allure bénigne que l'on peut *surveiller étroitement* et enfin qui a présenté une réaction certainement négative de Schick pratiquée chez lui quelque temps auparavant. » La même opinion est exprimée par P. P. *Lereboullet* et J. J. *Gournay*, R. *Debré* et d'autres.

Au sujet des diphtéries malignes des vaccinés, notons que dans le cas de l'observation N° 11 l'intervalle entre les deux premières injections constitue un laps de temps limite. Mais l'enfant n'ayant pas été immunisée par les 3 injections

d'anatoxine, l'aurait-elle été si l'écart entre les deux premières injections avait été de 3 semaines ? Nous ne le croyons pas. —

Lereboullet et *Gournay* affirment que « ramené à ses véritables propositions, le chiffre des diphtéries des vaccinés est infime ».

Mais en confrontant les résultats, nous ne devons point perdre de vue le pourcentage, aussi minime soit-il, de sujets chez lesquels la vaccination antidiphtérique s'est montrée inefficace. Pour cette raison, le contrôle de la vaccination, exécuté six semaines après la deuxième injection, serait souhaitable.

Chapître 4.

LES MÉTHODES DE CONTROLE DE LA VACCINATION.

Nous avons à notre disposition 2 moyens de vérification de l'immunité :

1) le virage de la réaction de Schick des sujets vaccinés ayant eu une réaction positive avant la vaccination ;

2) le dosage du pouvoir antitoxique du sérum sanguin des vaccinés.

1° *La réaction de Schick.*

Fondée sur la découverte de *Behring* que le taux de 1/50e à 1/30e d'unité antitoxique dans le sang protège un sujet contre la diphtérie, cette méthode fut révélée en 1913 par SCHICK, perfectionnée par *Park* et *Zingher* qui la distinguèrent de la pseudo-réaction, et introduite en France à la fin de l'année 1919 par *Weill-Hallé.*

Pour pratiquer cette intradermo-inoculation au niveau de la face antérieure de l'avant-bras, il convient de se servir d'une toxine datant d'un an pour qu'elle soit stable et il faut que la quantité de toxine injectable corresponde au cinquantième de la dose mortelle en 4 jours pour un cobaye de 250 grammes et soit contenue dans 1/10 de centimètre-cube.

Cette intradermo-réaction au moyen d'une toxine diphtérique diluée départage les sujets en 2 groupes ; les uns, sujets à Schick positif (réaction cutanée qui dure 8 jours au moins) sont réceptifs vis-à-vis de la diphtérie, les autres, sujets à Schick négatif, sont en principe à l'abri des atteintes du bacille de Lœffler. — L'épreuve de Schick négative indique que le sang renferme au moins 1/30e d'unité antitoxique par cc., dose considérée par *Schick* comme nécessaire et suffisante pour préserver le sujet de la diphtérie.

Certains auteurs pourtant n'attribuent pas une valeur absolue à l'épreuve de Schick. En Angleterre, *O'Brien* a observé sur 20.000 diphtériques, répartis sur 6 ans, 18 cas ayant un Schick négatif. Mais il admet tout de même que « les sujets ayant un Schick négatif ont une grande immunité et ne contractent que dans des cas très rares la diphtérie à laquelle ils répondent rapidement par la production d'antitoxine ». — En Allemagne, *Friedberger*, *Opitz* se montrent sceptiques quant à la valeur de la réaction car le taux d'antitoxine subit des fluctuations. *Friedberger* note que dans certains cas rares, il est vrai, la réaction de Schick a été négative alors que le sang ne révélait que des traces d'antitoxine ou qu'il en était même dépourvu. De plus, une réaction négative peut virer si le taux d'antitoxine n'était que limité et par suite devenir positive en l'espace de 8—15 jours.

On peut voir évoluer des diphtéries chez des sujets dont le taux antitoxique humoral est légèrement supérieur à 1/30e d'unité. (Observations de *Ramon*, *Debré*, *Thiroloix.) Kellog* et *Stevens*, *Rohmer* et *Lévy*, H. *Sparrow* et *Kaczinski* notent le défaut possible de concordance entre le sens de la réaction de Schick et la valeur antitoxique des humeurs.

L'opinion de *Chr. Zœller* vient concilier ces attitudes différentes vis-à-vis de cette épreuve, en déclarant « qu'elle est purement toxinique ; elle indique véritablement la résistance ou la réceptivité non à la toxi-infection diphtérique, mais à la toxine diphtérique... La dilution choisie (le 50e

de la dose mortelle) pour un cobaye est strictement empirique.

La réaction de Schick positive n'est pas séparée par une coupure profonde de la réaction de Schick négative. Cette réaction représente un simple point de repère le long d'une échelle qui conduit progressivement et par une transition insensible de la réceptivité à l'immunité. Si en pratique et dans la majorité des cas, il est exact de dire qu'un sujet à Schick positif est réceptif à la toxi-infection diphtérique, qu'un sujet négatif est immunisé, les 2 restrictions que nous venons de formuler peuvent nous aider cependant à comprendre certaines défaillances de la réaction. »

Ramon, qui lui confère une réelle valeur, ajoute que « l'épreuve de Schick, si utile pour le contrôle des essais de vaccination, est, dans la pratique courante, d'une réalisation si difficile qu'on ne saurait en généraliser l'emploi ».

A la suite de cette remarque, nous mentionnerons un procédé simplifié du Schick usuel : la cuti-réaction à la toxine diphtérique de *Th. Reh* (Genève), réaction qui a déjà trouvé son application en Suisse et en Belgique. Elle doit parer à deux inconvénients présentés par la réaction de Schick : durée d'attente trop longue pour la réponse et possibilité de pseudo-réaction.

Plus simple et d'exécution facile, la cuti-réaction à la toxine diphtérique, proposée par *Reh* en 1934, se pratique avec une toxine pure, titrant 30 unités antigènes telle que celle qui sert à la préparation actuelle de l'anatoxine à deux injections. Sur l'une des 2 sacrifications punctiformes faites à la face externe du deltoïde on dépose une goutte de toxine pure, l'autre servant de contrôle (inutilité de contrôle au vaccin chauffé). Chez les sujets réceptifs à la diphtérie, la réaction apparaît dès le second jour et devient des plus nettes au 3e jour (réaction érythémateuse de 3 à 15 mm. de diamètre). Même faible, la réaction se distingue de la piqûre témoin. Selon *Reh*, on n'a pas à compter avec une pseudo-

réaction non spécifique aux albumines. Pourtant *Andrien* et *Tourmaire* ont signalé des pseudo-réactions dans quelques cas. Enfin, la cuti-réaction produirait un certain degré d'immunité par la quantité minime de toxine à titre élevé qu'elle laisse pénétrer dans l'organisme.

Plusieurs auteurs ont déterminé le degré de concordance entre les deux tests d'immunité : réaction de Schick et cuti-réaction de Reh. Reh admet une concordance presque absolue entre les deux réactions. La valeur de la cuti-réaction a été confirmée par les travaux de *Ruelle*, *Nélis* et *Vandenhouten*.

Nélis et *Vandenhouten* obtiennent une concordance de 96 à 100% ; *Andrien* et *Tourmaire* de 96% ; *Ruelle* note un parallélisme frappant entre les deux réactions au cours d'une étude expérimentale sur le cobaye.

Faute d'expérience, nous ne pouvons donner d'opinion au sujet de la réaction de *Reh* qui mériterait d'être mise à l'essai. Mais notons parmi ceux qui ont pratiqué la cuti-réaction, l'appréciation de *Ruelle* qui dit « qu'appliquée à un grand nombre d'enfants, confrontée dans ses résultats, soumise à l'épreuve du temps, elle pourrait apporter dans la pratique, grâce à sa simplicité, une certitude dans le contrôle de la vaccination diphtérique ». — Selon *G. Tron* et *A. Torelli* (Milan) : « La réaction de Reh aura certainement une large application dans le contrôle de la vaccination antidiphtérique. Mais que c'est surtout à l'hôpital que, du fait de la précocité, elle peut offrir de grands avantages comme test de réceptivité et d'immunité vis-à-vis de la diphtérie. »

2° *Dosage du pouvoir antitoxique du sérum sanguin des vaccinés.*

Pourtant le moyen de contrôle le plus précis de l'immunité réside dans le dosage (méthode d'*Ehrlich*, méthode de *Römer)* de la teneur du sérum sanguin en antitoxine. Nous rappelons

qu'il est admis que le taux d'antitoxine spécifique qui correspond à 1/30e d'unité d'*Ehrlich* peut être considéré comme nécessaire et suffisant pour assurer la protection d'un sujet vis-à-vis de la diphtérie (nous ne répéterons point les remarques déjà faites à ce sujet, pas plus que nous ne voudrions détailler ces méthodes qui ont fait l'objet de multiples publications).

Mentionnons les résultats obtenus par *G. Ramon* et *R. Debré* avec la collaboration de *M.* et *G. Mozer* et de Mlle *Pichot* au sujet de la « Persistance et de la valeur de l'immunité antitoxique chez les sujets vaccinés au moyen de l'anatoxine diphtérique », étude qui a été faite en 1930 à l'Hôpital maritime de Berck. Ces auteurs ont dosé (selon la technique d'Ehrlich) la teneur en antitoxine diphtérique du sérum de nombreux enfants vaccinés contre la diphtérie depuis un laps de temps variant entre 5 et 1 an. Ils ont trouvé que le pouvoir antitoxique du sérum était supérieur à 1/10e d'unité chez 95% des enfants vaccinés depuis plus de 4 ans, chez 95 % des enfants vaccinés depuis plus de 3 ans, de 89 % des enfants vaccinés depuis plus de 2 ans, chez 82% des enfants vaccinés depuis plus de 1 an. La réaction de Schick, le dosage du pouvoir antitoxique du sérum de ces sujets prouvent donc que « la richesse en antitoxine ne diminue pas avec le nombre des années. » *(Ramon, Debré* et Mlle *Pichot).* D'autre part, ils notent que le pourcentage des sérums riches en antitoxine (supérieur à 1 unité) est d'autant plus élevé que les enfants ont été vaccinés à un âge plus avancé, ayant problement déjà bénéficié d'une immunisation occulte par suite de contacts avec des sujets atteints de diphtérie ou avec des porteurs de germes, la vaccination provoquant alors une quantité plus abondante d'anatoxine.

Mais d'autres auteurs n'ont pas obtenu des résultats aussi satisfaisants. Citons le cas de *Marburg-Matthes* démontrant l'abaissement progressif du taux d'antitoxine. Une fillette de 13 ans, réagissant intensément à une dose minime

de vaccin et qui avait, avant l'injection, un titre antitoxique de 1/8e unité, a eu 80 unités par cc. onze jours après l'injection, et 175 unités 17 jours après ; le 22e jour déjà le titre était retombé à 20 unités.

L'instabilité de l'immunité humorale est, comme nous le verrons par la suite, compensée par la sensibilisation spécifique des tissus, source de défense importante et incontestée que la vaccination confère à l'organisme.

Mais pourquoi un tout petit nombre de sujets (2,5% dans la statistique de *Ramon, Debré, M.* et *G. Mozer* et Mlle *Pichot*) sont-ils dépourvus d'immunité protectrice ?

Étudions les causes qui ont été invoquées pour expliquer l'origine de cet état réfractaire à la vaccination anatoxique.

Chapitre 5.

DISCUSSION DE LA NATURE DE L'IMMUNITÉ ANTIDIPHTÉRIQUE. — LES CAUSES D'ÉCHECS DE L'IMMUNISATION CHEZ DES ENFANTS RÉGULIÈREMENT VACCINÉS. —

La vaccination antidiphtérique est pratiquée dans l'intention d'atteindre un double but : production d'un certain taux d'antitoxine humorale et surtout : développer « *l'aptitude* » de l'organisme à fabriquer rapidement et intensément de l'antitoxine à l'occasion du moindre contact spécifique, c'est-à-dire conférer au sujet une « *réactivité antitoxique acquise* » (Zœller, 1925), fondée sur l'amplification de la « *réactivité naturelle* » préexistante.

Bordet dit que « L'élément cellulaire énergiquement sollicité garde longtemps le souvenir de sa réaction à l'impression éprouvée, et peut aussi plus aisément répondre de même façon dans la suite si l'occasion s'en présente . . . Ce qui persiste et ce qui intervient grandement pour communiquer à l'immunité active son caractère de permanence, c'est l'aptitude à reproduire promptement le travail secrétoire autrefois accompli. »

En 1914 *Rohmer* constate qu'« à côté de l'immunité humorale qui trouve son expression dans l'antitoxine du sang,

la vaccination crée une immunité latente dans le sens d'une sensibilisation spécifique des tissus qui, en cas d'infection diphtérique, répondront par une production d'antitoxine plus rapide et plus intense ».

Gorter et *Ten Bokel-Huinink* (1920) ont revacciné 9 enfants qui avaient été immunisés 1 an et demi ou 2 ans auparavant, mais qui avaient complètement perdu leur antitoxine. Une seule injection de T. A. faite à ces enfants a suffi pour déterminer déjà au bout de 2 jours, une très forte production d'antitoxine comprise entre 1/10 et 2 unités par cc. due aussi, selon ces auteurs, à l'immunité cellulaire provoquée par la première vaccination.

Park et *Zingher*, de même, ont constaté une production d'antitoxine forte et rapide, même après une seule injection, chez des sujets qui jouissaient d'une certaine immunité antitoxique avant la vaccination, alors que dans d'autres cas le résultat n'était que faiblement positif dans des proportions de 25 à 30%.

En effet, les enfants que nous nous proposons de vacciner peuvent être partagés, grâce à l'épreuve de Schick, en deux groupes bien distincts : d'une part les « sujets neufs », c'est-à-dire indemnes de toute stimulation microbienne antérieure et d'autre part, ceux qui ont bénéficié d'un contact microbien occulte ou avéré ayant provoqué une réactivité spécifique acquise qui facilitera la production d'antitoxine à la suite de la vaccination.

Mais la réponse à la stimulation spécifique variera selon les organismes qui se révéleront bons ou mauvais producteurs d'antitoxine. De multiples recherches ont été effectuées afin d'expliquer ces différences individuelles. Il semble que la « réactivité » soit un facteur important. La « réactivité » a été définie ainsi par *Zœller* : « l'aptitude à réagir par la neutralisation à l'introduction d'un antigène offensif donné, en prenant le terme de neutralisation dans son sens le plus large ».

Zœller a montré que sur 7 sujets vaccinés par l'anatoxine au bout d'un an, 6 avaient gardé une réaction de Schick négative, le 7e avait une réaction de Schick positive, mais qu'il avait suffi d'une seule injection d'anatoxine de 1/2 cc. pour qu'en 8 jours sa réaction de Schick redevienne négative.

Considérons d'abord la catégorie des « sujets neufs » ne possédant *qu'une réactivité naturelle ;* là encore, nous trouverons des variations individuelles (comme chez les chevaux, chez les cobayes) responsables, en partie, des réactions cliniques à l'égard du bacille de Lœffler ou de la rapide intensité de production d'antitoxine après vaccination anatoxique.

Des exemples de *Lesné, Opitz* permettent de supposer que certains sujets seraient dépourvus de réactivité naturelle. *Lesné* rapporte l'observation d'un enfant atteint de paralysie diphtérique et dont la réaction de Schick resta positive en dépit de 6 injections d'anatoxine. *Opitz* vaccinant avec le mélange toxine-antitoxine diphtérique avait constaté la persistance de la réaction de Schick positive chez certains sujets. Ceux-ci sont donc, semble-t-il, des réfractaires à la vaccination, des « hyperréceptifs » à la diphtérie, selon l'expression de *Zœller.* S'immunisant mal, ils sont exposés à contracter des diphtéries bénignes ou parfois graves.

Brockmann et *Baranski* attribuent à la réactivité une importance peut-être exagérée en affirmant catégoriquement que « la mise en contact du virus avec l'organisme n'a pour effet de provoquer l'apparition de l'immunité que chez un sujet qui est constitutionnellement capable de l'acquérir. Les sujets qui ne présentent pas cette qualité ne s'immunisent jamais ». La réactivité naturelle est certes, une condition très importante dans le développement de l'immunisation occulte ou provoquée. Mais entre les deux extrêmes : sujets à réactivité faible ou nulle et sujets à réactivité intense, il existe une grande marge comprenant les sujets « à réactivité moyenne » *(Zœller),* majorité qui bénéficiera de la vaccination anatoxique.

Quelle est l'origine de cette « *réactivité naturelle* » ? Pour la plupart des auteurs elle serait une propriété congénitale : transmission de l'antitoxine diphtérique de la mère à l'enfant par voie transplacentaire et par l'intermédiaire de l'allaitement. Comme l'a montré *Ehrlich* et d'autres auteurs, cette immunité naturelle est une immunité *passive*, fugace, car elle s'atténue progressivement à partir de la naissance pour disparaître du 3e au 6e mois environ.

Von Grœr et *Kassowitz*, *Lesné* et *Langeron* ont montré que les réactions de Schick de la mère et de l'enfant sont presque toujours de même sens. *Zœller* résume l'opinion de *Hirtzfeld* et *Brockmann* concernant les limites de cette influence héréditaire en ces termes : « La sensibilité à la toxine diphtérique s'hériterait en corrélation avec les groupes sanguins des parents. Dans les cas où les parents sont résistants (Schick négatif) la plupart des enfants sont résistants ; cependant on trouve des sujets sensibles, surtout parmi les jeunes enfants. Si l'un des parents est sensible et l'autre résistant, les enfants possédant le groupe sanguin du parent sensible sont également sensibles. Les enfants sensibles nés de parents résistants n'ont qu'une sensibilité passagère ; sous l'influence de l'immunisation, ils passent rapidement à l'état de résistance stable et héréditaire. » Il est possible que la sensibilité à la toxine diphtérique soit en corrélation avec le groupe sanguin hérité.

Mais pourquoi est-il si difficile de vacciner l'enfant en bas-âge, difficulté qui a été d'abord démontrée par *Rohmer*. Cet auteur employait un mélange hypo-neutralisé de toxine-antitoxine et *a prouvé que la vaccination est à peu près impossible à réaliser chez les enfants au-dessous de 4 mois* (tableau I), *leur organisme étant incapable de réagir* ; la vaccination est possible, mais difficile de 5 à 18 mois (tableaux II et III) et devient facile au delà de cet âge, « *car l'état réfractaire s'est progressivement atténué* ». *(Rohmer.)*

Voici les résultats obtenus par *Rohmer* ; les cas ont été groupés en distinguant les enfants de *zéro à 5 mois*, ceux de *5 à 18 mois, et les plus âgés.*

Avant le quatrième mois : 13 enfants ; il y a une légère production d'antitoxine en 2 cas (= 15,4/100).

Au quatrième mois : 5 enfants ; production d'antitoxine assez forte dans 2 cas (= 40%).

Au delà du cinquième mois : 46 enfants ; il y a eu une augmentation de leur titre d'antitoxine dans 38 cas (= 82,6%).

Ci-après les tableaux consignant les détails des résultats de *Rohmer* concernant les nourrissons de 0—5 mois, les enfants de 5 à 18 mois — ont été séparés ceux dont le sang renfermait avant le traitement moins de 1% d'unité d'antitoxine par cc. de sérum de ceux qui en contentaient davantage.

TABLEAU I

Nourrissons de 0 à 5 mois.

No	AGE en mois	UNITÉS d'antitoxine par c. c. avant le traitement	DOSE immnnisante en c. c.	DEGRÉ de la réaction	UNITÉS d'antitoxine par c. c. de sérum après le traitement	CONSTATÉ combien de jours après le traitement
1	½	1/600 1/100	0.1 T.A. VI	III	1/600-1/100	5 jours
2	1½	0	0 2 T.A. VI	III	1/600	5 —
3	2	>1/50	0 2 T.A. VI	III	1/10	5 —
4	2½	<1/50	0.2 T.A. VI	II	<1/10	5 —
5	2½	1/600	0 2 T.A. VI	III	>1/300	5 —
6	2½	entre 1/50-1/20	0.1 T.A. VI	III	1/100-1/200	5 —
7	2½	1/10-1/50	0.1 T.A. VI	II	<1/50	8 —
8	3	1/50	0.1 T.A. VI	II	1/50	7 —
9	3	1/100-1/200	0 2 T.A. VI	III	1/200	5 —
10	3	1/50	0.2 T.A. VI	III	1/50	5 —
11	3	>1/100	0.2 T.A. VI	II	1/100	5 —
12	3	>1/50	0.1 T.A. VI	II	1/10	5 —
13	3½	1/600	0.1 T.A. VI	III	1/600	5 —
14	4	1/1500	0.1 T.A. VI	III	1/10	5 —
15	4	1/600	0.1 T.A. VI	III	1/600	5 —
16	4	1/100	0 1 T.A. VI	II	1/100	7 —
17	4½	1/600	0 2 T.A. VI	III	1/10-1	5 —
18	4½	1/200-1/100	0.1 T.A. VI	III	1/200-1/100	5 —

Ce tableau concernant les nourrissons de 0—5 mois démontre que « cet âge est en général réfractaire à l'immunisation. Chez la plupart des enfants on est arrivé à pousser la dose jusqu'à obtenir une réaction du deuxième et même (six fois) du troisième degré, mais sans provoquer une production d'antitoxine. La présence de bacilles diphtériques qui a été constatée dans 4 cas, et une teneur plus ou moins grande en antitoxine (qui n'a manqué complètement qu'une fois et qui provient sans doute de la mère) n'ont eu aucune influence sur la réaction. » *(Rohmer.)*

TABLEAU II

Enfants de 5 à 18 mois, ayant eu, avant le traitement, un titre d'antitoxine de moins de 1/100 d'unité.

No	AGE en mois	UNITÉS d'antitoxine par c. c avant le traitement	DOSE immunisante en c. c.	DEGRÉ de la réaction	UNITÉS d'antitoxine par c. c. de sérum après le traitement	CONSTATÉ combien de jours après le traitement
19	5	1/1500-1/600	0.1 T.A. VI / 5	II	1/50-1/10	5 jours
20	5	1/1500	0.1 T.A. VI	II	1/10	8 —
21	6	0	0.2 T.A. VI	III	1	5 —
22	6½	1/1500	0.1 T.A. VI	I	1/300 1/100	8 —
23	6½	1/600	0.1 T.A. VI	I	1/100-1/10	5 —
24	7	1 600	0.1 T.A. VI	III	1.600	5 —
25	8	1/1500	0.1 T.A. VI	II	1/2	8 —
26	8½	0	0.1 T.A. VI	III	1/600	5 —
27	8½	0	0.1 T.A. VI	III	1/600-1/100	5 —
28	9	0	0.1 T.A. VI	III	1/600	7 —
29	11	1/1500	0.1 T.A. VI	III	1/100-1/10	7 —
30	12	1/1500	0.1 T.A. VI	III	1/100-1/10	5 —
31	11½	0	0.1 T.A. VI	III	1/100	5 —
32	17	1/1500	0.1 T.A. VI	III	1 100	5 —
33	17	0	0.1 T.A. VI	III		

TABLEAU III

Enfants de 5 à 18 mois, ayant eu, avant le traitement, une teneur en antitoxine de plus de 1/100 d'unité par centimètre-cube de sérum.

No	AGE en mois	UNITÉS d'antitoxine par c. c. avant le traitement	DOSE immunisante en c. c.	DEGRÉ de la réaction	UNITÉS d'antitoxine par c. c. de sérum après le traitement	CONSTATÉ combien de jours après le traitement
34	5	1/50	0.2 T.A. VI	II	1/2	5 jours
35	6½	1/50	0.1 T.A. VI	II	1/50	5 —
36	7	1/100-1/50	0.1 T.A. VI	III	1/10	5 —
37	8	1/10	0.2 T.A. VI	III	2	5 —
38	12	1/20-1/50	0.1 T.A. VI	III	1/5-1/2	5 —
39	12	1/100	0.1 T.A. VI	III	1/100	5 —
40	15	1/10	0.1 T.A. VI	III	2	5 —
41	15½	1/100	0.1 T.A. VI	III	1/100	5 —
42	15½	1/100	0.1 T.A. VI	III	1/100	5 —
43	16	1/100	0.1 T.A. VI	II	1	5 —
44	17	1/50	0.1 T.A. VI	III	> 1	5 —
45	18	1,5-2	0.1 T.A. VI	III	10	5 —

Ces résultats prouvent que « les enfants au-delà du cinquième mois répondent par une prompte production d'antitoxine. » *(Rohmer.)*

De plus, en comparant ces 2 tableaux on constate qu'il y a « une différence marquée de la production de l'antitoxine en faveur des cas qui avaient déjà avant la vaccination une certaine teneur en antitoxine, donc en faveur des enfants déjà sensibilisés. C'est donc dans cette immunisation des tissus, qui ne trouve son expression ni dans la teneur du sang en antitoxine, ni dans la réaction de Schick, que nous voyons l'effet principal de l'immunisation active contre la diphtérie. » *(Rohmer.)*

Après la découverte de l'anatoxine, *L. Ribadeau-Dumas* et *Chabrun* tentèrent la vaccination chez le nourrisson. Celle-ci est difficile, nécessitant de très fortes doses d'anatoxine et même certains artifices, tels que l'addition à l'anatoxine de substances non spécifiques (le propidon, par exemple) qui

provoquent une réaction locale ou générale. D'autre part, *Ribadeau-Dumas*, *Loiseau* et *Mlle Tisserand* ont constaté que par la vaccination de la mère durant la grossesse, il est impossible de créer l'immunité d'une façon constante chez le nourrisson.

Selon *Ramon* la « fonction spéciale des organismes vivants leur permettant d'utiliser les antigènes qui s'offrent naturellement à eux (immunisation occulte) ou qu'on leur offre (immunisation artificielle) ... ne se manifeste qu'à partir d'un certain développement de l'organisme. »

Pour *Hirtzfeld* il existerait une première période d'installation progressive de la réactivité, puis une deuxième période où la réactivité bien établie permet alors à l'organisme de réagir pleinement vis-à-vis d'une excitation spécifique. Les sujets possédant une réactivité naturellement acquise mais insuffisante pour que la réaction de Schick soit négative, seront généralement plus faciles à vacciner que les sujets neufs.

Ce problème nous fait aborder la *question de la réactivité acquise par contact microbien occulte* ou *par la vaccination*. Il est des cas où la *réactivité acquise par suite de contacts occultes* (« réactivité spontanée occulte ») avec le bacille de Lœffler crée chez certains sujets une immunisation spontanée occulte. A sa base il y a intervention indispensable de l'antigène spécifique, comme l'a démontré *Ramon*. Grâce à la réaction de Schick, on sait que cet état réfractaire à la diphtérie est plus fréquent chez les enfants âgés que chez les jeunes, chez les citadins que chez les ruraux. (Statistiques de *Zingher*, de *Dudley*.) La précocité d'apparition de l'immunité spontanée paraît liée à la multiplicité des contacts interhumains ; considérés sous cet angle, les porteurs de germes apparaissent comme des agents de transmission de l'immunité. En milieu hospitalier, c'est la durée de séjour qui importe surtout, pour acquérir l'état réfractaire à la maladie ; ce fait a été prouvé par *P. Lereboullet* et *Joannon* ainsi que par d'autres auteurs.

Roux et *L. Martin*, dès 1894, ont montré que les chevaux peuvent présenter de même que l'homme, une immunité naturellement acquise par suite de réactions discrètes et répétées en présence des bacilles de Lœffler hébergés. *G. Ramon* et *R. Debré* ont prouvé qu'il suffisait de leur injecter une très petite dose de germes diphtériques pour déclancher la production d'une quantité relativement considérable d'antitoxine spécifique. A présent, on peut affirmer que l'antitoxine « naturelle » trouvée chez des chevaux et chez des individus non soumis à l'immunisation « artificielle », est élaborée sur place à l'occasion d'une infection occulte par le bacille diphtérique. Rien ne permet de distinguer, selon *Ramon*, l'antitoxine naturellement acquise de l'antitoxine acquise à la suite de la vaccination antidiphtérique.

Mais, s'il est certain actuellement que le contact spécifique est nécessaire pour provoquer la réactivité acquise, il est possible qu'il suffise d'une sollicitation non spécifique ensuite, pour mettre en jeu et amplifier la réactivité. Ainsi *Glenny* obtient chez le cobaye une immunité antidiphtérique plus rapide en ajoutant une petite quantité de toxine non diphtérique ou de venin à l'antigène diphtérique. De même *Ramon* et *Zœller* ont constaté qu'en injectant des anatoxines diphtériques et tétaniques, celles-ci s'entr'aident.

Zœller a fort bien fait remarquer qu'il y a une part à réserver aux « caprices de l'immunisation spontanée », l'infection occulte respectant les uns alors qu'elle en immunise d'autres, ce qui ne permet pas d'affirmer que certains sujets à réaction de Schick positive aient une prédisposition particulière à contracter la diphtérie. La réceptivité de leurs muqueuses est peut-être faible. Cette résistance locale au niveau des muqueuses doit aussi être prise en considération car elle représente un facteur à placer aux côtés de la fréquence des apports microbiens.

Une autre question se pose : la réactivité spontanée occulte peut-elle s'amoindrir sous l'effet de maladies anergi-

santes, telles que la rougeole, la grippe ? Il a été démontré que la rougeole n'est pas un obstacle à l'apparition d'ummunisines dans le sérum des convalescents. Pour *Chr. Zœller*, la répercussion serait variable selon l'affection et selon l'intensité de l'effet anergisant, mais la réactivité vis-à-vis de la diphtérie ne serait atteinte qu'exceptionnellement. Selon l'avis de *Lereboullet* et *Joannon*, de *Comby*, un apport massif de bacilles de Lœffler, une maladie intercurrente, le surmenage peuvent faire fléchir la réactivité naturellement acquise et exposer le sujet à contracter la diphtérie. Rappelons que *J. Renault* et *P.-P. Lévy* mentionnent spécialement les lésions de la muqueuse bucco-pharyngée qui diminueraient la résistance locale et serviraient de porte d'entrée aux germes.

Il existe donc des causes spécifiques et non spécifiques enchevêtrées, qui parviennent à créer l'immunité spontanément acquise, vouée à des variations. Mais l'existence d'une faible minorité de sujets « hyperréceptifs », rebelles à l'immunisation occulte est un fait et une menace à prévoir quant aux résultats escomptés par la vaccination antidiphtérique.

Si nous nous sommes étendue sur la question de la réactivité et de l'immunisation spontanée, c'était dans l'intention de pouvoir mieux fonder les hypothèses que nous allons exposer pour tenter d'expliquer « l'état irréductible » du minime pourcentage de sujets réfractaires à la vaccination antidiphtérique.

Grâce à la réaction de Schick effectuée avant et après la vaccination chez un grand nombre de sujets, on sait aujourd'hui qu'une moyenne de 96 à 98% des sujets correctement vaccinés acquièrent en l'espace de six semaines à deux mois une immunité au moins suffisante pour que la réaction de Schick soit négative. — Disons en passant qu'il est des sujets qui contractent la diphtérie au cours de leur vaccination. Des auteurs avaient supposé que l'injection d'antigène pouvait, en se combinant à l'antitoxine humorale, absorber

l'antitoxine et provoquer une baisse de l'immunité antitoxique. Or, *Ramon* et *Zœller* ont prouvé qu'il n'en était rien. Après avoir titré l'antitoxine dans le sérum sanguin de 10 sujets, ils ont injecté de l'anatoxine et ont effectué un 2e titrage d'antitonixe 24 heures après le premier. Aucune variation du taux d'antitoxine ne fut constaté sous l'influence de l'injection d'antigène. Il ne saurait donc être question d'une « phase négative », mais d'une fâcheuse coïncidence, le sujet pouvant aussi bien être atteint de diphtérie, de rougeole ou de scarlatine sans qu'un fléchissement de l'immunité n'ait été provoqué par la première injection d'anatoxine.

1° Il est des enfants chez lesquels on a constaté après vaccination régulière avec une anatoxine pourtant riche en unités antigènes, que le taux d'antitoxine atteignait juste la limite nécessaire pour rendre la réaction de Schick négative. Aussi, ne serait-il pas impossible qu'au contact de bacilles de Loeffler à pouvoir pathogène élévé, ils puissent contracter la diphtérie. Afin de parer à une telle éventualité, *Ramon* recommande de pratiquer une injection « de rappel » (2 cc.) 6 mois ou 1 an après la vaccination afin d'entretenir et d'accroître l'immunité (obs. 5a, 5b, 6, 10).

2° D'autres sujets ont besoin d'une stimulation plus vive que celle provoquée habituellement par 2 injections d'anatoxine (20 unités au minimum) comme en font preuve des cas notés par *M.* et *G. Mozer*. Ces enfants, loin de rester réfractaires à la vaccination, se montrent au contraire capables d'une forte production d'antitoxine (taux supérieur à 1/10e d'unité). *M.* et *G. Mozer* sont parvenus par une 4e injection à abaisser le taux des sujets non immunisés à un chiffre inférieur à 1 %.

3° S'il est des sujets qui s'immunisent plus rapidement que d'autres, on est en droit d'admettre que certains

sont lents à produire de l'antitoxine, leur organisme ne réagissant que tardivement à la stimulation spécifique ; il y aurait donc des « Schick à retardement », ne devenant négatifs que fort tard. Dans ce laps de temps, les enfants appartenant à cette catégorie sont exposés à contracter la diphtérie.

4° Il est admis que la vaccination anatoxique confère à la majorité des enfants une immunité prolongée. Mais n'y aurait-il point des enfants incapables de l'acquérir ? Dans l'affirmative, leur réaction de Schick ne sera que transitoirement négative pour redevenir positive après disparition d'une immunité qui n'était que passagère. Dans cet ordre de suppositions, *Netter* croit que, dans certains cas, l'anatoxine ne peut provoquer une immunisation plus durable que celle conférée par une diphtérie antérieure.

5° L'immunité antidiphtérique attestée par la réaction de Schick ne serait-elle pas susceptible de fléchir en présence d'une maladie ? Selon *Ramon* et *Zoeller* une injection de rappel faite au moment d'une grippe, d'une rougeole provoque un bond antitoxique aussi intense que chez un sujet sain. La réactivité spécifique acquise ne serait donc pas amoindrie par l'éclosion de ces maladies ; elle serait même ravivée. Pourtant *F. Murseman* et *P. Renard* admettent que la fatigue, le surmenage font diminuer l'immunité. *Zlatogoroff* et *Kostereff* notent à la suite de marches forcées, de brusques changements de milieu, une forte baisse de l'immunité antidiphtérique se traduisant par le changement de sens de la réaction de Schick, alors qu'un repos prolongé rend à l'immunité sa valeur antérieure ou approximativement la même. *Blancardi* et *Thyri* ont constaté qu'après 2 mois de service militaire 6,91 % de réactions de Schick sont redevenues positives chez de jeunes recrues soumises aux exercices. *F. Murseman* et *P. Renard* rapportent

que sur 24 sujets dont la réaction de Schick était négative à l'arrivée au service, 14 réactions restèrent négatives alors que 8 réactions étaient devenues positives, 2 réactions étaient dissociées (pouvoir antitoxique du sérum inférieur à 1/30e d'unité). *Lereboullet* fit, en 1927, des constatations semblables au sujet de l'influence de la grippe et insiste sur la gravité des diphtéries survenant chez les grippés. La grippe pourrait donc abaisser la valeur de l'immunité antidiphtérique et changer le sens d'une réaction de Schick antérieurement négative.

Contrairement à la grippe, la rougeole — pourtant maladie anergisante —, n'influence pas l'immunité antidiphtérique. *Renault* et *Lévy*, *Lereboullet*, *Marie* et *Brizard*, *Murseman* et *Renard*, *Ramon* et *Zoeller* ont démontré la stabilité du taux antitoxique humoral en dépit de la rougeole.

6° La question de la résistance locale et du degré de virulence des germes a été maintes fois soulevée (*Renault* et *Lévy*, *Tron*). La muqueuse bucco-pharyngée pouvant être le siège de lésions, opposerait une moindre résistance aux bacilles de Loeffler. S'ils sont très virulents, leur action nocive pourrait triompher de l'immunité du sujet et la maladie se déclarer.

7° L'hypothèse du rôle que joue le facteur individuel est à relever ; il est fort possible que l'aptitude à produire de l'antitoxine soit faible, même nulle dans de rares cas, ce fait se présentant parfois chez les chevaux.

8° *Peter* disait : « Le facteur le plus essentiel dans l'éclosion de la maladie, c'est la susceptibilité individuelle. » — La prédisposition à la diphtérie serait-elle héréditaire ? *J. Renault* et *P.-P. Lévy*, *Zingher*, *Bundesen* ont signalé des cas de résistance familiale à

l'immunisation. Deux éléments sont nécessaires au contrôle de cette hypothèse : l'état réfractaire à la vaccination antidiphtérique attesté par la persistance d'une réaction de Schick positive et par l'éclosion de la diphtérie. *Rist* et *Weiss* ont étudié cette question sur les bases de la réaction de Schick et ils concluent en disant que : « quelques individus paraissent impropres à acquérir l'immunité ou ils ne l'acquièrent que lentement : l'incapacité dont ils témoignent paraît être dans certains cas très exceptionnels, héréditaire en même temps que familiale. »

En mentionnant les causes occasionnant l'état réfractaire à la vaccination et l'hyperréceptivité à la diphtérie, soulignons que leur ensemble résulte d'un faisceau de constatations associées à des hypothèses comportant une part d'inconnu qui exige encore des observations.

Les connaissances actuellement acquises sur la diphtérie et la vaccination anatoxique avec ses résultats, imposent quelques conclusions que nous allons préciser.

CONCLUSIONS

1° La vaccination anatoxique a largement fait ses preuves et mérite de devenir une mesure générale et obligatoire afin de protéger la majorité des enfants contre la diphtérie. Il faudrait l'appliquer méthodidiquement chez tous les enfants à partir de 18 mois (à l'avis de notre *Maître*, après ses expériences concluantes) et faire deux injections de 1 cc. et 2 cc. à trois semaines d'intervalle avec une anatoxine titrant au moins 20 unités antigènes par cc. (selon les indications de *Ramon*). Afin de renforcer l'immunité, il est prescrit d'effectuer une injection « de rappel » (2 cc.) six mois à un an après la vaccination.

Il serait souhaitable que la vaccination soit contrôlée par la réaction de Schick six semaines après la dernière injection d'anatoxine.

2° Une faible minorité de sujets vaccinés ne sont cependant pas du tout ou sont insuffisamment immunisés contre cette maladie qui peut revêtir, chez eux aussi, tous les aspects cliniques. De pronostic généralement plus favorable que chez le non vaccinés, ces angines sont souvent bénignes, mais la forme grave, mortelle, n'est pourtant pas exceptionnelle.

3° Au cours des années 1927—juin 1938, treize enfants vaccinés correctement par l'anatoxine de Ramon ont été admis à la Clinique Infantile de Strasbourg pour

diphtérie, cliniquement et bactériologiquement constatée. Nous avons relevé 9 cas d'angines diphtériques bénignes, 1 cas d'angine diphtérique grave qui a guéri et 3 cas d'angines malignes qui ont été mortelles.

4° Quant aux causes invoquées pour expliquer l'état réfractaire à la vaccination présenté par un très faible pourcentage de sujets, ce ne sont encore que des hypothèses qui ne sont qu'en partie confirmées par les faits.

5° Il est nécessaire de divulguer ces constatations (sans craindre de mettre la vaccination anatoxique en discrédit), car la connaissance d'une vaccination antérieure correctement exécutée ne doit pas donner au médecin et aux parents « *une fausse sécurité* » qui ferait rejeter de prime-abord le diagnostic de diphtérie chez un enfant vacciné, atteint d'angine suspecte.

6° *Aussi, en présence d'une angine, à plus forte raison si cliniquement elle est caractéristique, il faut songer à l'éventualité d'une diphtérie et exiger le contrôle bactériologique immédiat. — A la moindre alerte, on devra se comporter exactement comme chez un non vacciné, c'est-à-dire instituer le traitement sérothérapique précoce et intensif.*

Vu : *Le Doyen :*
A. FORSTER.

Vu : *Le Président :*
P. ROHMER.

Vu et permis d'imprimer.

Strasbourg, le 10 juin 1938.

Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université :

J. DRESCH.

BIBLIOGRAPHIE

ANDRIEN et TOURMAIRE : *C. R. Soc. de Biologie, 1935.*

ARMAND-DELILLE et Mme J. ROUDINESCO-WEISS : « Sur 12 cas de Diphtérie maligne à l'Hôpital Hérold », *Soc. de Pédiatrie de Paris, séance du 21. 1. 1930.*

BROCA Robert : « Les nouveaux progrès de la vaccination antidiptérique », *Bulletin médical de Paris,* 3. 6. 1933.

COMBY : « L'immunisation spontanée contre la diphtérie », *Archives de Médecine des Enfants, 1925.*

CASSOUTE E. : « Le terrain dans la diphtérie », *Pédiatrie, février 1927.*

— « La diphtérie des vaccinés », *Académie de Méd., Séance du 23. 3. 1937.*

CHABRUN : « De l'infection et de l'immunité humorale chez l'enfant en bas-âge », *Thèse, Paris, 1927.*

CROUZON, LOISEAU, LAFFAILLE : *Annales de l'Institut Pasteur,* 1928.

DARRÉ, LOISEAU, LAFFAILLE : « Sur la persistance du pouvoir antitoxique dans le sérum des sujets vaccinés par l'anatoxine diphtérique », *Soc. méd. des Hôp. Paris, Séance du 3. 4. 1925.*

— « Hypersensibilité des convalescents de diphtérie à l'anatoxine », *Soc. méd. des Hôp., Paris, 11. 7. 1924.*

DAVIDOVICI : « Contribution à l'étude de la vaccination antidiphtérique et à la durée de l'immunité conférée par l'anatoxine, *Thèse, Paris, 1929.*

DEBRÉ et Jeanne PRIEUR : « Sur la diphtérie des vaccinés », *La Science médicale pratique, 15. 5. 1930.*

DEBRÉ et G. RAMON : « La diphtérie chez les vaccinés », *La médecine infantile, 1929.*

— « A propos de la diphtérie chez les vaccinés », *Soc. méd. des Hôp., 19. 11. 1929.*

DOPTER, *Annales de l'Institut Pasteur 1933.*

FAYOT Marguerite: « La diphtérie des vaccinés », *Thèse, Paris, 1933.*

— « La diphtérie des vaccinés », *Bulletin médical de Paris, 7. 4. 1934.*

FRIEDBERGER : « Les bases théoriques et les succès de la vaccination antidiphtérique », *Deutsche Med. Wochenschrift, 28. 2. 1930 et 7. 3. 1930.*

GILBRIN E. : « Etude des variations du pouvoir pathogène et du pouvoir toxigène du bacille diphtérique », *Thèse, Paris, 1934.*

GORTER et TEN BOKKEL HUININK, *Archives de méd. des Enfants,* XXIII, 1920.

HENSEVAL M. et CLEVERS Jeanne : « La vaccination antidiphtérique à l'aide du mélange toxine-antitoxine », *Bulletin de l'Académie royale de médecine de Belgique,* septembre 1921.

HOFFMANN A. : « A propos de la diphtérie des vaccinés », *Bulletin médical de Paris, 4. 2. 1933.*

JOSSERAND M. : *Société des Sciences médicales de St-Etienne, 3. 11. 37.*

LAFFAILLE : « La vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de Ramon », *Thèse,* Paris, 1928.

LANDAU : « La diphtérie chez les vaccinés, *Thèse, Paris, 1932.*

LARDIER J. : « Contribution à l'étude des angines diphtériques chez les enfants ayant reçu une ou plusieurs injections d'anatoxine de Ramon », *Thèse, Paris, 1930.*

LAVAL Ed. : « Trois cas de diphtérie chez des vaccinés correctement (enfants de 4 à 7 ans) », *Bulletin médical, 17. 12. 1932.*

LANGERON : « La diphtérino-réaction et sa valeur sémiologique. Son application à l'étude des immunités antidiphtériques », *Thèse, Paris, 1922.*

LEMAITRE A. : « Contribution à l'étude de la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de Ramon à propos de quelques résultats obtenus par cette méthode à l'Ecole départementale de Vitry », *Thèse, Paris, 1931.*

LEREBOULLET P. : « Les idées nouvelles sur le traitement et la prophylaxie de la diphtérie », *Paris-Médical, 10. 10. 1925.*

LEREBOULLET et GOURNAY J.-J. : « Sur la diphtérie des vaccinés », *Société de Pédiatrie*, 19. 11. 1929.

— « La diphtérie chez les vaccinés », *Paris-Médical, 14. 12. 1929.*

— « La vaccination antidiphtérique », *Annales de Thérapie biologique, 15. 6.—15. 7. 1934.*

LEREBOULLET et P. JOANNON : L'immunisation spontanée contre la diphtérie en milieu hospitalier », *Paris-Médical, 18. 10. 1924.*

— « Mécanisme de l'immunisation spontanée occulte contre la diphtérie, *Paris-Médical, 20. 12. 1924.*

— « Durée de l'immunité conférée par l'anatoxine diphtérique », *Soc. méd. des Hôp. Paris, Séance du 22. 5. 1924.*

— « L'immunisation spontanée occulte contre la diphtérie », *Journal médical français, 1926.*

LEREBOULLET, BOULANGER-PILET et GOURNAY : « Les résultats de la vaccination antidiphtérique à l'anatoxine de Ramon », *Soc. méd. Hôp. Paris, 30. 4. 1926.*

LEREBOULLET, BOULANGER-PILET et M. LELONG : « L'anatoxi-réaction chez l'enfant », *Soc. méd. Hôp. Paris, 17. 10. 1924.*

LESNÉ et C. LAUNAY : « La diphtérie des vaccinés », *Soc. de Pédiatrie, novembre 1929.*

LEVESQUE J. : « A propos de la diphtérie des vaccinés », *Bull. méd., Paris, 14. 1. 33.*

MARTIN, LOISEAU, LAFFAILLE : « Essais d'immunisation des collectivités avec l'anatoxine diphtérique », *Soc. méd. Hôp., Séance du 5. 6. 1925.*

— « Contrôle de l'immunisation antidiphtérique », *Bull. Acad. méd.*, 18. 3. 1930.

— « 4 ans d'immunisation antidiphtérique à l'Ecole départementale de Vitry, *Bull. Acad. méd., 10. 11. 1929.*

MUFFANG G., : « La vaccination antidiphtérique. Etat actuel de la question », *Thèse, Paris, 1926.*

MURSEMAN F. et RENARD P. : « La diphtérie chez les sujets à réaction de Schick négative », *Presse médicale, 10. 4. 1935.*

MOZER : « 4 années de vaccination par l'anatoxine diphtérique à l'Hôpital maritime de Berck », « *Presse médicale* », *27. 9. 1929.*

MOZER et COFINO : « 3 années de pratique de vaccination par l'anatoxine à l'Hôpital maritime de Berck », *Soc. méd. Hôp., Séance du 19. 10. 1938.*

NÉLIS et VANDENHOUTEN : *C. R. Soc. Biol. 1935.*

NOURY : « Contribution à l'étude des vaccinations associées anatoxine diphtérique vaccin T.B.A. », *Thèse, Paris, 1928.*

O'BRIEN, O'KELL et PARISH L. : « Interprétation de la réaction de Schick », « *The Lancet* », *19. 1. 1929 et 3. 8. 1929.*

PÉRIVIER : « De l'immunisation spontanée occulte contre la diphtérie », *Thèse, Paris, 1925.*

PHILIP : « Quelques observations de diphtérie chez les vaccinés à Marseille », *Soc. de Pédiatrie,* 17. 12. 1929.

PICHOT Germaine : « Valeur et durée de l'immunité obtenue par la vaccination avec l'anatoxine de Ramon », *Thèse, Paris, 1930.*

PLAQUET : « Quelques contre-indications à la vaccination par l'anatoxine de Ramon dans la diphtérie », *Thèse, Lille, 1931.*

PRESTAUX : « Contribution à l'étude des angines diphtériques chez les enfants ayant reçu 1, 2 ou 3 injections d'anatoxine de Ramon. Résultats d'enquête dans le département du Nord », *Thèse, Lille, 1930.*

RAMON G. : « Sur le pouvoir floculant et sur les propriétés immunisantes d'une toxine diphtérique rendue anatoxique (anatoxine) » ; note présentée par M. Roux, *Bull. de l'Acad. des Sciences, déc. 1923.*

— « Les anatoxines », *Paris Médical,* 6. 12. 1924.

— « L'anatoxine diphtérique et les anatoxines en général » (étude expérimentale), *Journal médical français, 1926.*

— « A propos des propriétés essentielles de l'anatoxine diphtérique », *Soc. de Biologie, 5. 7. 1930.*

— *Soc. de Biologie,* 1. 4. 1933.

— « Essais sur l'immunité antitoxique. Du rôle essentiel de l'antigène spécifique dans l'apparition et le développement de l'immunité antitoxique », *Presse médicale* », *6. 9. 1933.*

— « Essais sur l'immunité antitoxique. Hypothèse sur la participation respective de l'antigène spécifique et de l'organisme à la formation et à la constitution de l'antitoxine. Le lieu d'origine de l'antitoxine », *Presse médicale, 16. 9. 1933.*

— « Les progrès récents dans la vaccination par l'anatoxine diphtérique » (vaccination au moyen de 2 injections d'anatoxine diphtérique titrant au moins 20 unités antigènes. Vaccinations associées), *Presse médicale, 31. 3. 34.*

RAMON G. : « La vaccination antidiphtérique et la vaccination antitétanique au moyen des anatoxines spécifiques et les vaccinations associées dans la pratique », *Revue d'immunologie, janvier 1935.*

— « Les vaccinations associées. Bases de la méthode, résultats, indications pratiques », *Communication à la Soc. de Pathologie comparée, 12. 5. 1936.*

— « L'anatoxine diphtérique et les vaccinations associées dans la prophylaxie de la diphtérie. Exposé critique et état actuel de la question », *Revue d'immunologie,* novembre 1936.

— et DEBRÉ : « La vaccination antidiphtérique par l'anatoxine. Résultats, tentatives de modification de la méthode », *Presse médicale, 9. 4. 1932.*

— et DEBRÉ : « La vaccination antidiphtérique par l'anatoxine. Progrès et précisions », *Presse médicale, 20. 4. 1932.*

— DEBRÉ, MOZER et Mlle PICHOT : « Persistance et valeur de l'immunité antitoxique chez les sujets vaccinés au moyen de l'anatoxine diphtérique », *Presse médicale, 21. 6. 1930.*

— DEBRÉ et THIROLOIX : « Sur le pouvoir pathogène du bacille diphtérique. Moyens d'études. » *C. R. Soc. de Biologie, 8. 11. 30*

— « Sur le pouvoir pathogène du bacille, son déterminisme, virulence et pouvoir pathogène. — *C. R. Soc. de Biologie, 8. 11. 1930.*

— et NÉLIS : « Essais sur la vaccination antidiphtérique au moyen de différents échantillons d'anatoxine », *Bulletin Acad. royale de Belgique, octobre 1932.*

G. TIMBAL et P. NÉLIS : « Résultats obtenus dans la vaccination antidiphtérique au moyen de 2 injections d'anatoxine naturellement riche en unités antigènes », *Soc. de Biologie, séance du 11. 2. 1933.*

— et Chr. ZOELLER : « Les vaccins associés par union d'une anatoxine et d'un vaccin microbien ou par mélanges d'anatoxines », *Soc. de Biologie, séance du 16. 1. 1926.*

REH : « Le comportement de la diphtérie dans un milieu partiellement vacciné », *Soc. de Pédiatrie, 8. 7. 1930.*

— « La cuti-réaction à la toxine diphtérique. Evolution, technique et interprétation », *Revue médicale de la Suisse romande, 1934.*

— « La cuti-réaction à la toxine diphtérique », *Soc. de Biologie, séance du 1. 6. 1935.*

— « La cuti-réaction à la toxine diphtérique, sa valeur, ses indications », *Schweiz. med. Wochenschrift, 26. 10. 1935.*

RENAULT J. et P.-P. LÉVY : « De la résistance à l'immunisation antidiphtérique contrôlée par la réaction de Schick », Bull. *Soc. de Pédiatrie, séance du 21. 6. 1921.*

RIBADEAU-DUMAS, LOISEAU, LACOMME : « La vaccination antidiphtérique des nourrissons », *Soc. méd. Hôp., Paris, 17. 7. 1925.*

RIBADEAU-DUMAS, LOISEAU, Mlle TISSERAND : « L'élévation du taux de l'antitoxine dans le sang des nouveaux-nés après vaccination maternelle, *Soc. méd. Hôp., Paris, 10. 7. 1925.*

RIBADEAU-DUMAS, LOISEAU, CHABRUN : « Immunisation active du nourrisson contre la diphtérie, *Soc. méd. Hôp., Paris, 23. 7. 1925.*

RIST et WEISS : « La réaction de Schick en milieu familial. Le caractère familial de l'immunité à l'égard de la diphtérie », *Annales de Médecine, 1922.*

ROHMER P. : « Vaccination antidiphtérique selon la méthode de Behring », *Berliner klin. Wochenschr., 1914, Nr. 20.*

— *Jahrb. für Kinderheilk., 84, 1916.*

— *Ergebnisse der inner. Med.- u. Kinderheilk., T. 16, 1919.*

— « L'immunisation active contre la diphtérie. Ses méthodes et ses résultats », *Arch. de méd. des Enfants, 1921.*

— « La vaccination antidiphtérique, *Archives de Méd. des Enfants, 1923.*

— « La grande ennemie des Enfants : La diphtérie. » *Revue médicale de l'Est, 19. 11. 1929.*

ROUBINOVITCH, LOISEAU et LAFAILLE : « Immunisation antidiphtérique chez l'enfant avec l'anatoxine diphtérique », *Soc. Méd. Hôp., Paris, 1924.*

RUELLE : « Contribution au contrôle de la vaccination diphtérique », *Bruxelles-Médical, 22. 3. 1936.*

RUTTGERS et ISI FISCHER : « A propos de la diphtérie chez les vaccinés », *Bulletin médical, Paris, 3. 12. 1932.*

— « A propos d'une épidémie d'angines », *Revue méd. de la Suisse Romande,* juillet 1932.

SÉE G. : « Sur l'immunité antidiphtérique acquise. Essais cliniques. Etude expérimentale », *Thèse, Paris, 1934.*

TERRIEN : « Rapport de la Commission de la vaccination antidiphtérique », *Soc. de Pédiatrie, séance du 18. 3. 1930.*

TRON G. : « Les récidives de la diphtérie », *Presse médicale, 3. 3. 1937.*

TRON G. et TORELLI A. . « Réaction de Schick, réaction de Reh ; tests de réceptivité et d'immunité vis-à-vis de la diphtérie, *Presse médicale, 10. 2. 1937.*

VAILLANT : « Vaccination dans le Pas-de-Calais », *Revue méd. de l'Est, 19. 9. 1929.*

VAN BOECKEL : *Annales Institut Pasteur, 1928.*

WEILL-HALLÉ, GOROSTIDI, DELTHIL, Mlle PAPAYANNOU : « Angines avec bacilles diphtériques et angines diphtériques à évolution bénigne chez les enfants vaccinés par l'anatoxine », *Soc. de Pédiatrie, 15. 10. 1929.*

ZINGHER A. : *Proceeding Soc. for experimental biology and medecine,* 20. 5. 1925.

ZOELLER Chr. : « La vaccination par l'anatoxine diphtérique chez l'adulte », *Soc. méd. Hôp., Paris, séance 9. 5. 1924.*

— « De l'allergie diphtérique », *Soc. méd. Hôp., 25. 7. 1924.*

— « La réceptivité et l'immunité dans la diphtérie. L'allergie diphtérique (étude d'immunologie) », *Presse médicale, 27. 9. 1924.*

— « Résultats éloignés de la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine. La notion de réactivité », *Soc. méd. Hôp., séance du 15. 5. 1925.*

— « Le rôle du terrain dans l'infection diphtérique et l'immunité antidiphtérique. De la réactivité naturelle », *Soc. méd. Hôp., séance du 5. 6. 1925.*

— *Soc. méd. Hôp., séance du 5. 6. 1925.*

— « La vaccination antidiphtérique des très jeunes sujets », *Soc. méd. Hôp., 24. 7. 1925.*

— « La réactivité spécifique naturelle ou acquise. Des faits aux hypothèses », *Presse médicale, 25. 7. 1925.*

— « La pratique de la vaccination par l'anatoxine diphtérique », *Soc. méd. Hôp., 7. 5. 1926.*

— « La vaccination contre la diphtérie. Ses conditions biologiques », *Presse médicale, 19. 5. 1926.*

— « La vaccination antidiphtérique par l'anatoxine », *Presse médicale, 26. 5. 1926.*

— « La réactivité acquise après une atteinte de Diphtérie », *Soc. méd. Hôp., 16. 12. 1927.*

— « Laryngite diphtérique de l'adulte. Les caprices de l'immunisation occulte », *Soc. méd. Hôp., 2. 3. 1928.*

ZOELLER Chr. : « Les caprices de l'immunisation occulte. La part du hasard dans l'évolution des phénomènes épidémiologiques », *Paris-Médical, 2. 6. 1928.*

— « Quelques points particuliers concernant la vaccination antidiphtérique par l'anatoxine, *Presse médicale, 3. 7. 1929.*

— « Le facteur constitutionnel dans la réceptivité à la diphtérie. Les familles à diphtérie », *Soc. méd. Hôp., 10. 7. 1931.*

— et RAMON : « De l'influence des facteurs non spécifiques dans l'apparition et le développement de l'immunité antitoxique », *Soc. méd. Hôp., 30. 7. 1926.*

TABLE DES MATIÈRES

Page

Avant-Propos 9

Historique sommaire de la vaccination antidiphtérique 11

L'essor de la vaccination anatoxique. — Résultats. — 17

Cas de diphtérie chez des vaccinés admis à la Clinique Infantile de Strasbourg (janvier 1927—juin 1938) 23

A) Angines diphtériques bénignes 24

B) Angines diphtériques graves 31

C) Angines diphtériques malagines, mortelles 39

Les méthodes de contrôle de la vaccination 49

1° La réaction de Schick 49

2° Le dosage du pouvoir antitoxique du sérum sanguin des vaccinés 52

Discussion de la nature de l'immunité antidiphtérique. — Les Causes d'échecs de l'immunisation chez des enfants régulièrement vaccinés 55

Conclusions 69

Bibliographie 71